

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 10 月 9 日 (09.10.2003)

PCT

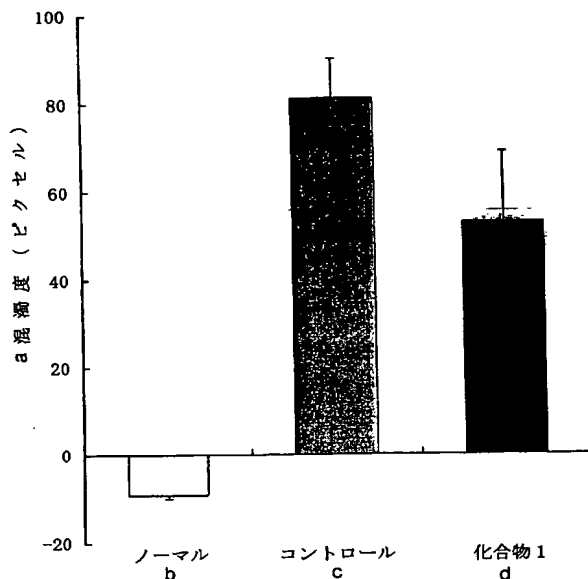
(10) 国際公開番号  
WO 03/082837 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 265/32, A61K 31/5375, A61P 9/00, 9/10, 19/10, 25/00, 25/28, 27/02, 27/06, 27/12, 37/02, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/03910
- (22) 国際出願日: 2003 年 3 月 27 日 (27.03.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-097186 2002 年 3 月 29 日 (29.03.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 雅之 (NAKA-MURA, Masayuki) [JP/JP]; 〒651-1141 兵庫県 神戸市 北区泉台 3 丁目 1 6 番地の 1 O Hyogo (JP). 井上 淳 (INOUE, Jun) [JP/JP]; 〒654-0101 兵庫県 神戸市 須磨区 白川字不計 1 番地の 6-6 0 3 号 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 松田 玲子 (MATSUDA, Reiko); 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号 千寿製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

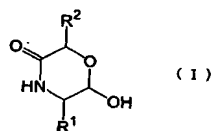
[続葉有]

(54) Title: HYDROXYMORPHOLINONE DERIVATIVE AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: ヒドロキシモルホリノン誘導体およびその医薬用途



(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (I): (I) (wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represents optionally substituted lower alkyl) or a salt thereof. The compound or salt has calpain inhibitory activity.



A...OPACITY (PIXCEL)  
B...NORMAL  
C...CONTROL  
D...COMPOUND

BEST AVAILABLE COPY

[続葉有]

WO 03/082837 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

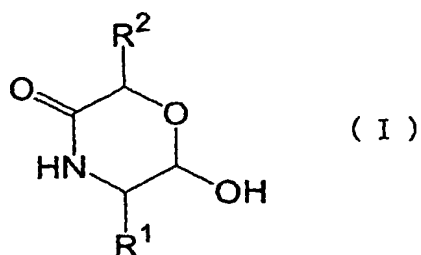
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

カルパイン阻害活性を有する、下記一般式 (I)



[式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩を提供する。

## 明細書

## ヒドロキシモルホリノン誘導体およびその医薬用途

## 技術分野

- 5      本発明はカルパイン阻害活性を有する新規ヒドロキシモルホリノン誘導体に関する。また、本発明は新規ヒドロキシモルホリノン誘導体を含有する医薬に関する。

## 背景技術

- 10      カルパインは生体内に広く分布する細胞質内のタンパク分解酵素の一つであり、カルシウムイオンで活性化される。現在では、このカルパインの異常な活性化が脳卒中、クモ膜下出血、アルツハイマー病、虚血性疾患、筋ジストロフィー、白内障、血小板凝集、関節炎などの種々の疾患に関与していることが明らかとなっている [Trends in Pharmacological Sciences, 15巻, 412頁 (1994年)]。一方、カルパイン阻害剤は水晶体培養による実験的白内障モデルにおいて、水晶体の透明維持に効果があり [Cur. Eye Res., 10巻, 657~666頁 (1994年)]、白内障治療剤 (WO93/23032) などとして有用であることが分ってきている。これまで報告されているカルパイン阻害剤としては、ペプチドハロメタン誘導体
- 20      (特公平6-29229)、ペプチドジアゾメタン誘導体 [Biochem. J., 253巻, 751~758頁 (1988年)、J. Med. Chem., 35巻, 216~220頁 (1992年)]、ペプチジルアルデヒド誘導体 (EP771565、USP6057290など) などが挙げられるが、これらの阻害剤は、未だ実用化されていないのが現状である。

25

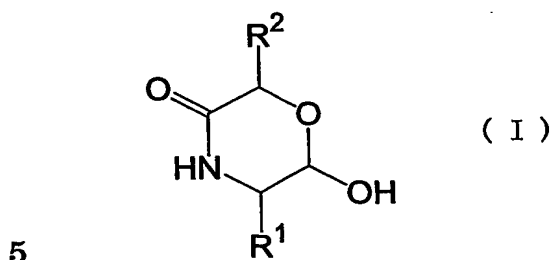
## 発明の開示

本発明者らは、カルパイン阻害活性を有する化合物を提供すべく鋭意努力した

結果、強いカルpain阻害活性を有する化合物を創製し、さらに研究を進めて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

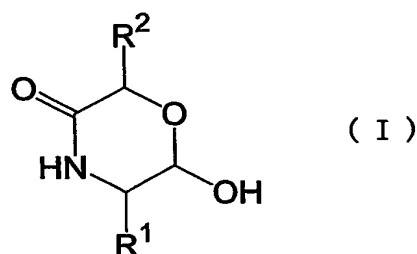
(1) 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩、

(2)  $R^2$ が芳香族炭化水素基で置換された低級アルキル基である上記 (1) 記載の化合物またはその塩、

10 (3) 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ は置換基を有してもよい低級アルキル基、 $R^2$ は低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩、

15 (4)  $R^2$ が炭素数3または4の低級アルキル基である上記 (3) 記載の化合物またはその塩、

(5) 低級アルキル基がイソプロピルまたはイソブチルである上記 (4) 記載の化合物またはその塩、

(6)  $R^1$ が置換基を有する低級アルキル基である上記 (1) ~ (5) 記載の化合物またはその塩、

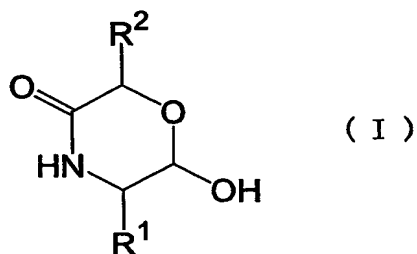
(7) 低級アルキル基が有する置換基が、置換基を有してもよい芳香族炭化水素基である上記(6)記載の化合物またはその塩、

(8) 芳香族炭化水素基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、ハロゲン原子およびフェニル基からなる群より選択される基で置換された芳香族炭化水素基である上記(7)記載の化合物、

(9) 芳香族炭化水素基がフェニル基、2-ナフチル基である上記(7)または(8)記載の化合物、

(10) (2S, 5S) - 5-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モルホリノン、

10 (11) 一般式(I)

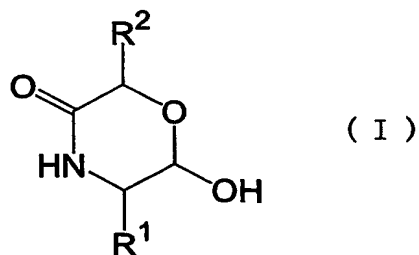


[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。]で表される化合物またはその塩を含有する医薬、

(12) カルパイン阻害剤である上記(11)記載の医薬、

15 (13) カルパインが関与する疾患の予防または治療剤である上記(12)記載の医薬、

(14) 一般式(I)



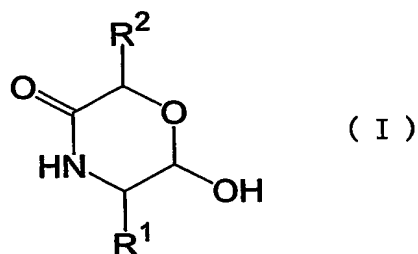
[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。]

す。] で表される化合物またはその塩および製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物、

(15) カルパイン阻害剤である上記(14)記載の医薬組成物、

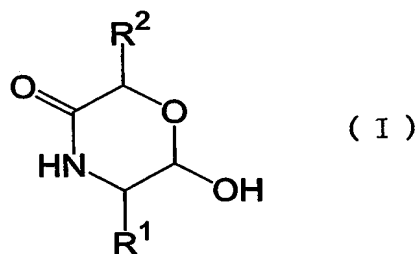
(16) カルパインが関与する疾患を治療する方法であって、治療を必要とする

5 哺乳動物に有効量の一般式(I)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩を投与することからなる方法、および

(17) カルパイン阻害剤としての一般式(I)



10

[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩の使用に関する。

本明細書中において、「低級アルキル基」は炭素数1～6の直鎖状または分枝状アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなど)、「芳香族炭化水素基」は炭素数6～10の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基(例えばフェニル、ナフチル、2-ナフチルな

15

ど)、「脂環炭化水素基」は炭素数3～10の単環式または縮合多環式の脂環炭化水素基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、「複素環基」は1～2個の窒素原子および/または1個の硫黄原子および/または1個の酸素原子を含む単環式または縮合多環式の芳香族または非芳香族複素環基(例えば3-インドリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-キノリル、イソキノリルなど)を指すものとする。

上記一般式(I)中、 $R^1$ で表される低級アルキル基としては、上記記載のアルキル基が挙げられるが、好ましくは炭素数1～4のアルキル基であり、特に好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチルである。

$R^2$ で表される低級アルキル基としては、上記記載のアルキル基が挙げられるが、好ましくは炭素数1～4のアルキル基であり、特に好ましくは炭素数3～4のアルキル基であり、とりわけイソプロピルおよびイソブチルが好ましい。

$R^1$ および $R^2$ で表される低級アルキル基が有してもよい置換基としては、例えば下記の1)～19)の基が挙げられる:

1) 置換基を有してもよい芳香族炭化水素基[例えばフェニル基、2-ナフチル基など:該置換基としては、例えばヒドロキシ基、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの炭素数1～6の直鎖状または分枝状アルコキシ基が挙げられ、好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基、特に好ましくはメトキシ、ブトキシである。)、シクロヘキシルメトキシ基、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、好ましくはフッ素、塩素である。)、アリール基(例えばフェニル基など)などである。];

2) 脂環炭化水素基;

3) 複素環基;

4) 水素原子、芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかを有するオキシ基 [例えばヒドロキシ、アリアルオキシ (フェノキシ、ナフトキシ、2-ナフトキシなど)、アルコキシ (シクロヘキシルオキシなど)、3-インドリルオキシ、2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、4-ピリジルオキシ、  
5 2-イミダゾリルオキシ、4-イミダゾリルオキシ、5-イミダゾリルオキシなど] ;

5) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するオキシ基 [例えばアルコキシ (メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロヘキシルメトキシなど)、アラルキルオキシ (ベンジルオキシ、フェニルエトキシ、ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、2-ナフチルエトキシなど)、3-インドリルエトキシ、2-ピリジルメトキシ、3-ピリジルエトキシ、4-ピリジ  
10 ルプロポキシ、2-イミダゾリルメトキシ、4-イミダゾリルエトキシ、5-イミダゾリルプロポキシなど] ;

6) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよいカルバモイル基 (例えばカルバモイル、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル、3-インドリルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-イミダゾリルカルバモイル、4-イミダゾリルカルバモイル、5-イ  
15 ミダゾリルカルバモイルなど) ;

7) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するカルバモイル基 (例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバ  
20 モイル、ナフチルメチルカルバモイル、2-ナフチルエチルカルバモイル、シクロヘキシルメチルカルバモイル、3-インドリルエチルカルバモイル、2-ピリジルメチルカルバモイル、3-ピリジルエチルカルバモイル、4-ピリジルプロ



ピルカルバモイル、2-イミダゾリルメチルカルバモイル、4-イミダゾリルエチルカルバモイル、5-イミダゾリルプロピルカルバモイルなど）；

- 8) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかでエステル化されていてもよいカルボキシ基（例えばカルボキシ、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、3-インドリルオキシカルボニル、2-ピリジルオキシカルボニル、3-ピリジルオキシカルボニル、4-ピリジルオキシカルボニル、2-イミダゾリルオキシカルボニル、4-イミダゾリルオキシカルボニル、5-イミダゾリルオキシカルボニルなど）；

- 9) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれで置換されていてもよい低級アルキル基でエステル化されたカルボキシ基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル、ナフチルメトキシカルボニル、2-ナフチルメトキシカルボニル、2-ナフチルエトキシカルボニル、シクロヘキシルメトキシカルボニル、3-インドリルエトキシカルボニル、2-ピリジルメトキシカルボニル、3-ピリジルエトキシカルボニル、4-ピリジルプロポキシカルボニル、2-イミダゾリルメトキシカルボニル、4-イミダゾリルエトキシカルボニル、5-イミダゾリルプロポキシカルボニルなど）；

- 10) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよいスルファニル基（例えばスルファニル、フェニルスルファニル、ナフチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、3-インドリルスルファニル、2-ピリジルスルファニル、3-ピリジルスルファニル、4-ピリジルスルファニル、2-イミダゾリルスルファニル、4-イミダゾリルスルファニル、5-イミダゾリルスルファニルなど）；

11) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するスルファニル基（例えばメチルスルファニル、

エチルスルファニル、プロピルスルファニル、ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル、ベンジルスルファニル、フェネチルスルファニル、ナフチルメチルスルファニル、2-ナフチルエチルスルファニル、シクロヘキシルメチルスルファニル、3-インドリルエチルスルファニル、2-ピリ  
5 ジルメチルスルファニル、3-ピリジルエチルスルファニル、4-ピリジルプロピルスルファニル、2-イミダゾリルメチルスルファニル、4-イミダゾリルエチルスルファニル、5-イミダゾリルプロピルスルファニルなど）；

1 2) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよいアミノ基（例えばアミノ、アニリノ、ナフチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、3-インドリルアミノ、2-ピリジルアミノ、3-ピリジルアミノ、  
10 4-ピリジルアミノ、2-イミダゾリルアミノ、4-イミダゾリルアミノ、5-イミダゾリルアミノなど）；

1 3) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、  
15 ノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルエチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、3-インドリルエチルアミノ、2-ピリジルメチルアミノ、3-ピリジルエチルアミノ、4-ピリジルプロピルアミノ、2-イミダゾリルメチルアミノ、4-イミダゾリルエチルアミノ、5-イミダゾリル  
20 プロピルアミノなど）；

1 4) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかを有するアシルアミノ基（例えばベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、2-ナフトイルアミノ、シクロヘキシルカルボキサミド、3-インドリルカルボキサミド、2-ピリ  
25 ジルカルボキサミド、3-ピリジルカルボキサミド、4-ピリジルカルボキサミド、2-イミダゾリルカルボキサミド、4-イミダゾリルカルボキサミド、5-イミダゾリルカルボキサミドなど）；

1 5) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されて

いてもよい低級アルキル基を有するアシルアミノ基（例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、パレリルアミノ、イソパレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、ヘプタノイルアミノ、フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、ナフチルアセチルアミノ、ナフチルプロピオニルアミノ、シクロヘキシルアセチルアミノ、3-インドリルプロピオニルアミノ、2-ピリジルアセチルアミノ、3-ピリジルプロピオニルアミノ、4-ピリジルブチリルアミノ、2-イミダゾリルアセチルアミノ、4-イミダゾリルプロピオニルアミノ、5-イミダゾリルブチリルアミノなど）；

- 10      16) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかを有するスルホニルアミノ基（例えばベンゼンスルホニルアミノ、ナフタレンスルホニルアミノ、2-ナフタレンスルホニルアミノ、シクロヘキシルスルホニルアミノ、3-インドリルスルホニルアミノ、2-ピリジルスルホニルアミノ、3-ピリジルスルホニルアミノ、4-ピリジルスルホニルアミノ、2-イミダゾリルスルホニルアミノ、4-イミダゾリルスルホニルアミノ、5-イミダゾリルスルホニルアミノなど）；

- 17) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するスルホニルアミノ基（例えばメシルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ベンジルスルホニルアミノ、フェネチルスルホニルアミノ、ナフチルメチルスルホニルアミノ、2-ナフチルエチルスルホニルアミノ、シクロヘキシルメチルスルホニルアミノ、3-インドリルエチルスルホニルアミノ、2-ピリジルメチルスルホニルアミノ、3-ピリジリエチルスルホニルアミノ、4-ピリジルプロピルスルホニルアミノ、2-イミダゾリルメチルスルホニルアミノ、4-イミダゾリルエチルスルホニルアミノ、5-イミダゾリルプロピルスルホニルアミノなど）；

- 18) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されて

いてもよいウレイド基（例えばウレイド、フェニルウレイド、ナフチルウレイド、2-ナフチルウレイド、シクロヘキシルウレイド、3-インドリルウレイド、2-ピリジルウレイド、3-ピリジルウレイド、4-ピリジルウレイド、2-イミダゾリルウレイド、4-イミダゾリルウレイド、5-イミダゾリルウレイドなど）；

- 1 9) 芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するウレイド基（例えばメチルウレイド、エチルウレイド、プロピルウレイド、ブチルウレイド、ペンチルウレイド、ヘキシルウレイド、ベンジルウレイド、フェネチルウレイド、ナフチルメチルウレイド、2-ナフチルエチルウレイド、シクロヘキシルメチルウレイド、3-インドリルエチルウレイド、2-ピリジルメチルウレイド、3-ピリジルエチルウレイド、4-ピリジルプロピルウレイド、2-イミダゾリルメチルウレイド、4-イミダゾリルエチルウレイド、5-イミダゾリルプロピルウレイドなど）。

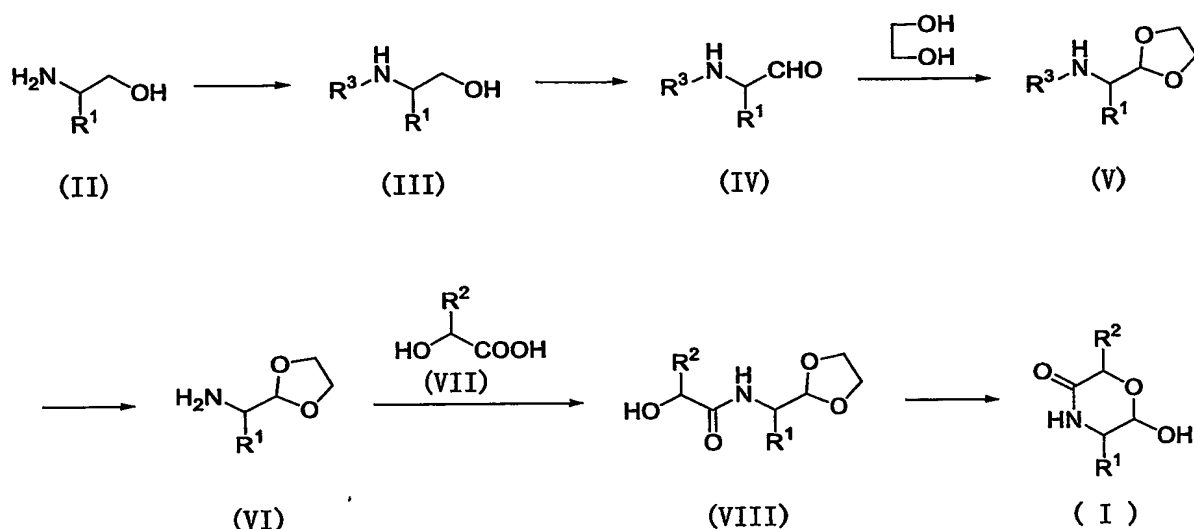
- 15 特に上記で明記していない場合であっても、上記した芳香族炭化水素基、脂環炭化水素基、複素環基、低級アルキル基は、その合成可能な置換位置に置換基（例えばアルキル基、アシル基、オキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル基、ハロゲン原子、ニトロ基など）を有していてもよい。

- 20  $R^1$ で表される低級アルキル基が有する置換基としては、置換基を有してもよい芳香族炭化水素基、アラルキルオキシ基、芳香族炭化水素基を有するアシルアミノ基が特に好ましく、とりわけフェニルおよび2-ナフチル、ならびにヒドロキシ基、低級アルコキシ基（とりわけメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ）、シクロヘキシルメトキシ基、ハロゲン原子（とりわけフッ素、塩素）およびフェニル基で置換されたフェニル基が好ましい。

25  $R^2$ で表される低級アルキル基が有する置換基としては、芳香族炭化水素基が好ましく、特にフェニル基が好ましい。

さらに、本発明は、一般式（I）で表される化合物およびその塩（以下、本発明化合物と記載することもある。）、また本発明化合物の各種の溶媒和や結晶多形ならびにプロドラッグをも包含する。本発明化合物の塩としては生理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、  
5 有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN，N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コ  
10 ハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジンまたはオルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

20 本発明化合物は例えば、下記反応式



- [式中、各記号は前記と同意義を有する。] により製造することができる。一般式 (I I) で表される化合物 [以下、化合物 (I I) と記載することもある。] のアミノアルコールのアミノ基に  $\text{R}^3$  で表される保護基を導入する反応により一
- 5 般式 (I I I) で表される化合物 [以下、化合物 (I I I) と記載することもある。] を得ることができる。  $\text{R}^3$  で表される保護基としてはベンジルオキシカルボニル基 (以下、Z 基と記載することもある。)、9-フルオレニルメトキシカルボニル基 (以下、Fmoc 基と記載することもある。)、tert-ブトキシカルボニル基 (以下、Boc 基と記載することもある。) などの通常ペプチド合
- 10 成の分野で用いられるものが挙げられる。例えば、Z 基を保護基として用いる場合、化合物 (I I) を通常使用される有機溶媒 [例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、酢酸エチルなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒] に溶解し、適当な塩基の存在下または非存在下で N-カルボベンゾキシオキ
- 15 シコハク酸イミドを加えることにより化合物 (I I I) を得ることができる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下、室温または加温下であり、好ましくは氷冷下から室温の範囲である。また、Fmoc 基を保護基として用いる場合、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ) コハク酸イミドを用いて、Z 基の場合と同様の処理を行うことで化合物 (I I I) を得ることができる。

一般式 (I V) で表される化合物 [以下、化合物 (I V) と記載することもある。] は化合物 (I I I) の酸化反応を行うことにより得ることができる。酸化方法としては、例えばクロム酸酸化に分類される二クロム酸ピリジニウム (P D C) 酸化、クロロクロム酸ピリジニウム (P C C) 酸化、ジョーンズ (J o n e s) 酸化、コリンズ (C o l l i n s) 酸化、またはジメチルスルホキド (D M S O) 酸化に分類されるスワーン (S w e r n) 酸化、DMSO-三酸化硫黄ピリジン錯体による酸化、DMSO-DCCによる酸化、DMSO-塩化オキサリルによる酸化、または次亜ハロゲン酸による酸化、N-ハロゲノカルボン酸アミドによる酸化など、自体公知の方法を使用することができるが、とりわけDMSO-三酸化硫黄ピリジン錯体による酸化が好ましい。DMSO-三酸化硫黄ピリジン錯体を用いて酸化する反応は、化合物 (I I I) をDMSOもしくはDMSOと通常使用される有機溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチルなど) の混合溶媒に溶解し、ジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミンなどの塩基の存在下、三酸化硫黄ピリジン錯体を加えることで行うことができる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下、室温または加温下であり、好ましくは氷冷下から室温の範囲である。

一般式 (V) で表される化合物 [以下、化合物 (V) と記載することもある。] は化合物 (I V) のアルデヒドをエチレングリコールで環状アセタールを形成することにより、保護したものである。この反応は、化合物 (I V) を通常使用される有機溶媒に溶解し、エチレングリコールを加え、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩の存在下で攪拌して行うことができる。通常使用される有機溶媒としては例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒が挙げらるが、好ましくはトルエンである。エチレングリコールの使用量は化合物 (I V) に対して約1~約20倍当量で、好ましくは約3~約6倍当量である。エチレングリコールの代わりにエタノールを用いて同様の反応を行い、ジ

エチルアセタールを形成することにより化合物 (I V) のアルデヒドを保護することもできる。また、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩の代わりに通常酸触媒として用いられるp-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸などの有機酸や塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸を用いても同様の反応を行うことができる。反応温度は約20～約200℃であるが、好ましくは約50～約150℃である。

一般式 (V I) で表される化合物 [以下、化合物 (V I) と記載することもある。] は化合物 (V) の保護基である $R^3$ を、用いた保護基より適宜方法を選択し、アミノ保護基の脱離反応に用いられる慣用的方法によって脱離することができる。例えば $R^3$ がZ基の場合は慣用の金属触媒 (例えばパラジウム炭素、ラネーニッケルなど) の存在下での接触還元により行われる。反応温度は、好ましくない副反応が起こらない範囲であれば、特に限定されず、通常、冷却下、室温または加温下で反応は行われる。 $R^3$ がFmoc基の場合は、慣用の塩基性試薬 (例えばピペリジン、モルホリン、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、ピペリジンポリマーなど) の存在下、攪拌することにより $R^3$ を脱離することができる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下、室温または加温下であり、好ましくは氷冷下から室温の範囲である。 $R^3$ がBoc基の場合は、化合物 (V) を通常使用される有機溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチルなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒) に溶解し、酸の存在下、攪拌することにより $R^3$ を脱離することができる。酸としては塩酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。また、市販されている塩酸の酢酸エチル溶液もしくはジオキサン溶液などを用いて脱離することもできる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下、室温または加温下であり、好ましくは氷冷下から室温の範囲である。化合物 (V I) は次の反応に影響がなければ単離精製を行わず次の反応に用いてもよい。

一般式 (V I I I) で表される化合物 [以下、化合物 (V I I I) と記載することもある。] は化合物 (V I) と一般式 (V I I) で表される化合物またはそ



の塩およびそれらの反応性誘導体のアミド化反応を行うことにより得ることができる。このアミド化反応は脱水縮合剤を用いるような通常のペプチド合成の方法などによって行われる。好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。反応性誘導体の好適な例として、

5 酸塩化物；酸アジ化物；例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香

10 酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド；または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロ

15 ロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル、または例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピ

20 リドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられるが、好ましくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである。脱水縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩または、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどが好適に使用される。反

25 応に使用される有機溶媒としてはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒などが挙げらるが、好ま

しくはN，N－ジメチルホルムアミドである。反応温度は、好ましくない副反応が起こらない範囲であれば特に限定されず、通常冷却下、室温または加温下であり、好ましくは氷冷下から室温の範囲である。

- 一般式（I）で表される化合物は化合物（V I I I）の脱アセタール反応で得ることができる。この脱アセタール反応は、化合物（V I I I）を通常使用される有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解し、酸を加え、攪拌することにより行うことができる。用いられる酸としてはp－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸などの有機酸や塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸が挙げられるが、特に好ましくは塩酸である。好適な塩酸濃度は約1M～約6Mである。反応温度は特に限定されず、冷却下、室温または加温下で反応は行われる。反応時間は、約1～約48時間程度である。このようにして得られるヒドロキシモルホリノン誘導体は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

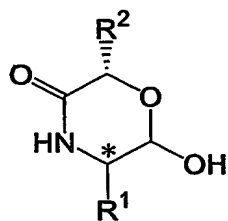
- 上記により製造される化合物としては、例えば（2S，5S）－5－ベンジル－6－ヒドロキシ－2－（2－メチルプロピル）－3－モルホリノン、（2S，5S）－6－ヒドロキシ－2－（2－メチルプロピル）－5－（2－フェニルエチル）－3－モルホリノン、（2S，5S）－6－ヒドロキシ－2－（2－メチルプロピル）－5－（2－ナフチルメチル）－3－モルホリノン、（2S，5R）－5－ベンジル－6－ヒドロキシ－2－（2－メチルプロピル）－3－モルホリノン、（2S，5S）－5－ベンジル－6－ヒドロキシ－2－（1－メチルエチル）－3－モルホリノン、（2S，5S）－6－ヒドロキシ－2－（1－メチルエチル）－5－（2－フェニルエチル）－3－モルホリノン、（2S，5S）－2，5－ジベンジル－6－ヒドロキシ－3－モルホリノン、（2S，5S）－6－ヒドロキシ－5－（（4－ヒドロキシフェニル）メチル）－2－（2－メチルプロピル）－3－モルホリノン、（2S，5S）－6－ヒドロキシ－5－（（4－メトキシフェニル）メチル）－2－（2－メチルプロピル）－3－モルホリノン、（2S，5S）－5－（（4－ブトキシフェニル）メチル）－6－ヒドロキシ

5 シー2-(2-メチルプロピル)-3-モルホリノン、(2S, 5S)-5-((4-  
- (シクロヘキシルメトキシ) フェニル) メチル) -6-ヒドロキシ-2-(2-  
-メチルプロピル)-3-モルホリノン、(2S, 5S)-5-((2-フルオ  
ロフェニル) メチル) -6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モ  
10 ルホリノン、(2S, 5S)-5-((2-クロロフェニル) メチル) -6-ヒ  
ドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モルホリノン、(2S, 5S)-  
5-ベンジルオキシメチル-6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-  
-モルホリノン、(2S, 5S)-5-((4-ビフェニル) メチル) -6-ヒ  
ドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モルホリノン、(2S, 5S)-  
15 5-(4-(ベンゾイルアミノ) プチル) -6-ヒドロキシ-2-(2-メチル  
プロピル)-3-モルホリノンなどが挙げられる。特に好ましくは、(2S, 5  
S)-5-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モル  
ホリノンである。

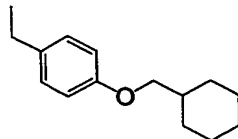
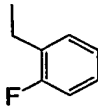
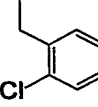
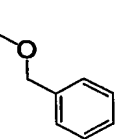
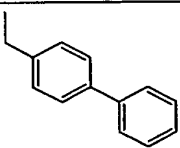
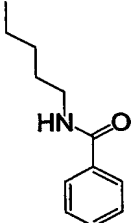
15 本発明化合物には、立体異性体が存在するが、本発明の化合物においては、す  
べての異性体およびそれらの異性体の混合物をもすべて包含するものである。

本発明化合物は文献未載の新規化合物であり、後記試験例に示すように優れた  
カルpain阻害活性を有するため、それらを有効成分として、必要により後記の  
担体等を組み合わせることにより、カルpain阻害剤としての医薬として有用で  
ある。後述の実施例に開示する化合物の構造式を表1に示す。

表 1. 実施例化合物の構造式



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	絶対配置 (*)
1		イソブチル	S
2		イソブチル	S
3		イソブチル	S
4		イソブチル	R
5		イソプロピル	S
6		イソプロピル	S
7			S
8		イソブチル	S
9		イソブチル	S
10		イソブチル	S

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	絶対配置 (*)
1 1		イソブチル	S
1 2		イソブチル	S
1 3		イソブチル	S
1 4		イソブチル	S
1 5		イソブチル	S
1 6		イソブチル	S

- 本発明化合物を含有する医薬は、哺乳動物（例えばヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）のカルパインが関与する疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳虚血疾患、白内障、緑内障、網膜（脈絡膜）疾患、光凝固による眼球後眼部合併症（例えば黄斑部浮腫、網膜剥離など）などの予防または治療薬として、あるいは血管新生などの抑制または治療薬として有用である。また、本発明化合物は従来の同種化合物より水溶性に優れているものが多く、従来困難であった水性液剤としての使用が可能となる。
- さらに、本発明化合物は組織移行性および吸収性に優れ、かつ毒性も非常に低く安全性にも優れている。

本発明化合物を含有する医薬は全身的または局所的に投与される。全身的には

経口投与の他、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射など非経口的にも投与される。  
局所的には、皮膚、粘膜、鼻内、眼内などに投与される。

本発明化合物を含有する医薬の製剤形態としては、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、坐剤などの固形剤、およびシロップ剤、注射剤、点眼剤、点鼻剤などの液剤などが挙げられる。顆粒および錠剤として製造する場合には、例えば賦形剤（乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、結晶セルロースなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウムなど）、崩壊剤（デンプン、カルメロースナトリウム、炭酸カルシウムなど）、結合剤（デンプン糊液、ヒドロキシプロピルセルロース液、カルメロース液、アラビアゴム液、ゼラチン液、アルギン酸ナトリウム液など）などを用いることにより任意の剤形を製造することができる。また、顆粒剤および錠剤には、適当なコーティング剤（ゼラチン、白糖、アラビアゴム、カルナバロウなど）、腸溶性コーティング剤（例えば酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなど）などで剤皮を施してもよい。

カプセル剤として製造する場合には、適当な賦形剤、例えば流動性と滑沢性を向上させるためのステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸など、また加圧流動性のための結晶セルロースや乳糖などの他、上記崩壊剤などを適宜添加したものを均等に混和または、粒状、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものを充填するか、適当なカプセル基剤（ゼラチンなど）にグリセリンまたはソルビトールなど加えて塑性を増したカプセル基剤で被包成形することもできる。これらカプセル剤には必要に応じて、着色剤、保存剤〔二酸化イオウ、パラベン類（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル）〕などを加えることができる。カプセル剤は通常のカプセルの他、腸溶性コーティングカプセル、胃内抵抗性カプセル、放出制御カプセルとすることもできる。腸溶性カプセルとする場合、腸溶性コーティング剤でコーティングした化合物または化合物に上記の

適当な賦形剤を添加したものを通常のカプセルに充填または、カプセル自身を腸溶性コーティング剤でコーティング、もしくは腸溶性高分子を基剤として成形することができる。

坐剤として製造する場合には坐剤基剤（例えばカカオ脂、マクロゴールなど）

5 を適宜選択して使用することができる。

シロップ剤として製造する場合、例えば安定剤（エドト酸ナトリウムなど）、懸濁化剤（アラビアゴム、カルメロースなど）、矯味剤（単シロップ、ブドウ糖など）、芳香剤などを適宜選択して使用することができる。

注射剤、点眼剤または点鼻剤として製造する場合、医薬上許容される添加物、  
10 例えば等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ホウ砂、ブドウ糖、プロピレングリコールなど）、緩衝剤（リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸、イプシロンアミノカプロン酸など）、保存剤（パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂など）、増粘剤（ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなど）、安定化剤（亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエンなど）、pH調整剤（塩酸、  
15 水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸など）などを適宜添加した溶液に溶解または分散することによって製造することができる。

なお、本発明化合物中、医薬品として望まれる適度な水溶性を有する化合物は、水溶性液剤として、特に上記したシロップ剤、注射剤、点眼剤および点鼻剤などの製剤に有利に使用できる。

25 上記シロップ剤、注射剤、点眼剤および点鼻剤における添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよく、等張化剤は、通常、浸透圧が約229～約343mOsm

となるよう、約0.5～約5.0 w/v %に添加する。また、緩衝剤は約0.01～約2.0 w/v %程度、増粘剤は約0.01～約1.0 w/v %程度、安定化剤は約0.001～約1.0 w/v %程度添加する。pH調整剤は、適宜添加し、通常pH約3～約9、好ましくは約4～約8に調整される。

- 5 本発明化合物の投与量は対象となる疾患、症状、投与対象、投与方法などにより異なるが、例えば内服剤として成人に投与する場合は、1日数回、1回量約1～約200 mg、好ましくは約10～100 mgである。また、注射剤として成人に投与する場合は、1日1回、約0.1～約50 mg、好ましくは約1～約30 mgである。また、局所的に目に使用する場合には、本発明化合物を通常約0.001～約1.0 w/v %、好ましくは約0.01～約0.5 w/v %含有する点眼液を、1回約20～約50  $\mu$ L、1日数回点眼するのがよい。

#### 図面の簡単な説明

- 15 図1は、キシロース誘発ラット水晶体培養における化合物1の水晶体白濁防止効果を示すグラフである。各値は平均値±標準誤差を示す(n=5)。

図2は、ラット網膜虚血障害モデルにおける化合物1のガングリオン細胞障害に対する抑制効果を示すグラフである。各値は平均値±標準誤差を示す(n=8)。\*はステューデントのT検定によるコントロール群に対する有意差p<0.05を表す。

20

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明を以下の参考例、実施例、試験例および製剤例に従いさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

- 25 なお、実施例で述べる化合物の分析値において、融点はY a n a c o社製MP-500 V型(補正なし)を用いて測定した。核磁気共鳴スペクトル(NMR)はV a r i a n社製G e m i n i 2000型を用いて測定した。元素分析はE l e m e n t a l社製V a r i o E L型を用いて行った。マトリックス支援レー



ザー脱離イオン化飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF MS) は *Pers e p t i v e* 社製 *V o y a g e r D E P R O* 型を用いて行った。比旋光度 ( $[\alpha]_D$ ) は *H o r i b a* 社製 *S E P A - 2 0 0 0* 型を用いて測定した。

参考例 1 ホモ-L-フェニルアラニノール (参考化合物 1)

- 5      ホウ素化水素リチウム (3.6 g, 170 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (200 mL) に氷冷下でトリクロロメチルシラン (36 g, 340 mmol) を加え、30分攪拌した。この溶液に同条件下でホモ-L-フェニルアラニン (10 g, 56 mmol) をゆっくり加え、18時間攪拌した。この溶液に水素ガスが発生しなくなるまでメタノールを加えた。減圧濃縮後、5%水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで
- 10      2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して白色固体の参考化合物 1 (9.2 g, 97%) を得た。

mp 40.3-41.3 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 1.39 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 2.54-2.75 (m, 3H), 3.17 (dd, 1H,  $J = 7.7, 4.1$  Hz), 3.26 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H,  $J = 10.5, 4.8$  Hz), 7.13-7.30 (m, 5H).

- 15      参考例 2 3-(2-ナフチル)-L-アラニノール (参考化合物 2)

ホモ-L-フェニルアラニンの代わりに 3-(2-ナフチル)-L-アラニンを用いて参考例 1 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 2 を得た。

- mp 94.1-95.8 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 1.36 (s, 2H), 2.58 (dd, 1H,  $J = 13.2, 7.8$  Hz), 2.86 (dd, 1H,  $J = 13.2, 5.4$  Hz), 2.97 (m, 1H), 3.20-3.31
- 20      (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 3H).

参考例 3 2-フルオロ-L-フェニルアラニノール (参考化合物 3)

ホモ-L-フェニルアラニンの代わりに 2-フルオロ-L-フェニルアラニンを用いて参考例 1 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 3 を得た。

- mp 86.5-88.5 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 2.46 (dd, 1H,  $J = 13.4, 7.7$
- 25      Hz), 2.72 (dd, 1H,  $J = 13.7, 5.9$  Hz), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H,  $J = 10.5, 6.3$  Hz), 3.30 (dd, 1H,  $J = 10.2, 4.8$  Hz), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 2H).

## 参考例 4 2-クロロ-L-フェニルアラニノール (参考化合物 4)

ホモ-L-フェニルアラニンの代わりに2-クロロ-L-フェニルアラニンを用いて参考例1と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物4を得た。

mp 130.9-131.8 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.53 (dd, 1H, *J* = 13.2, 7.8 Hz), 2.83 (dd, 1H, *J* = 13.4, 5.9 Hz), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H, *J* = 10.5, 6.6 Hz), 3.32 (dd, 1H, *J* = 10.5, 4.5 Hz), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H).

## 参考例 5 O-ベンジル-L-セリノール (参考化合物 5)

ホモ-L-フェニルアラニンの代わりにO-ベンジル-L-セリンを用いて参考例1と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物5を得た。

mp 62.1-63.3 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.84 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.23-7.36 (m, 5H).

参考例 6 N<sup>ε</sup>-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リジノール (参考化合物 6)

ホモ-L-フェニルアラニンの代わりにN<sup>ε</sup>-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リジンを用いて参考例1と同様の操作を行い、白色固体の参考化合物6を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1.10-1.56 (m, 6H), 1.36 (s, 9H), 2.71 (t, 1H, *J* = 4.7 Hz), 2.88 (dd, 2H, *J* = 10.0, 6.1 Hz), 3.19 (dd, 1H, *J* = 10.6, 6.8 Hz), 3.36 (dd, 2H, *J* = 10.6, 4.4 Hz), 6.74 (brs, 1H).

## 参考例 7 N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-フェニルアラニノール (参考化合物 7)

L-フェニルアラニノール(25 g, 170 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(250 mL)に氷冷条件下でN-カルボベンゾキシオキシコハク酸イミド(41 g, 170 mmol)とトリエチルアミン(25 g, 250 mmol)を加えた。この溶液を室温で18時間攪拌した。これを減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルで溶解した。この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化し、無色結晶の参考化合物 7 (41 g, 87%)を得た。

mp 90.2–91.0 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.58 (dd, 1H, *J* = 13.8, 9.3 Hz), 2.85 (dd, 1H, *J* = 13.8, 5.5 Hz), 3.27–3.42 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 4.76 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 4.91–5.00 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.16–7.37 (m, 10H). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91. Found: C, 71.45; H, 6.72; N, 4.68.

参考例 8 N- (ベンジルオキシカルボニル) -ホモ-L-フェニルアラニノール (参考化合物 8)

10 L-フェニルアラニノールの代わりに参考化合物 1 を用いて参考例 7 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 8 を得た。

mp 120.1–121.2 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1.59 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.46–2.68 (m, 2H), 3.23–3.45 (m, 3H), 4.65 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz), 5.03 (s, 2H), 7.09–7.44 (m, 11H). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68. Found: C, 72.51; H, 7.20; N, 4.86.

参考例 9 N- (ベンジルオキシカルボニル) -3- (2-ナフチル) -L-アラニノール (参考化合物 9)

L-フェニルアラニノールの代わりに参考化合物 2 を用いて参考例 7 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 9 を得た。

20 mp 74.9–76.7 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.75 (dd, 1H, *J* = 14.1, 9.0 Hz), 3.04 (dd, 1H, *J* = 13.7, 5.0 Hz), 3.36–3.47 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.82 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz), 4.92 (dd, 2H, *J* = 18.5, 13.1 Hz), 7.18–7.25 (m, 6H), 7.39–7.51 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.81–7.89 (m, 3H). Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 75.20; H, 6.31; N, 4.18. Found: C, 74.84; H, 6.34; N, 3.99.

25 参考例 10 N- (ベンジルオキシカルボニル) -D-フェニルアラニノール (参考化合物 10)

L-フェニルアラニノールの代わりにD-フェニルアラニノールを用いて参考

例 7 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 1 0 を得た。

mp 75.8–76.2 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.58 (dd, 1H,  $J = 13.6, 9.0$  Hz), 2.85 (dd, 1H,  $J = 13.6, 5.3$  Hz), 3.27–3.42 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 4.75 (t, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 4.91–5.00 (m, 2H), 7.11 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.16–7.37 (m, 10H). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91. Found: C, 71.38; H, 6.63; N, 5.00.

参考例 1 1 N- (ベンジルオキシカルボニル) -L-チロシンメチルエステル (参考化合物 1 1)

L-フェニルアラニノールの代わりにL-チロシンメチルエステルを用いて参考例 7 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 1 1 を得た。

mp 85.9–86.4 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.76 (dd, 1H,  $J = 13.7, 10.1$  Hz), 2.92 (dd, 1H,  $J = 13.8, 5.1$  Hz), 3.61 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.67 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.03 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.26–7.40 (m, 5H), 7.76 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 9.24 (s, 1H). Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$ : C, 65.64; H, 5.81; N, 4.25. Found: C, 65.31; H, 5.79; N, 4.15.

参考例 1 2 N- (ベンジルオキシカルボニル) -O-メチル-L-チロシンメチルエステル (参考化合物 1 2)

参考化合物 1 1 (1.5 g, 4.6 mmol) のアセトン溶液 (20 mL) に、無水炭酸カリウム (1.3 g, 9.1 mmol) とジメチル硫酸 (0.60 g, 4.6 mmol) を加え、この溶液を 4 時間還流した。室温に戻した後、そこへ水 (1.0 mL) を加え、残留したジメチル硫酸を分解するために 2 時間攪拌した。無機物をろ去した後、アセトンを減圧留去した。残渣をジクロロメタンに溶解後、この溶液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して白色固体の参考化合物 1 2 (1.4g, 90%) を得た。

mp 83.9–87.9 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.80 (dd, 1H,  $J = 13.5, 10.5$  Hz), 2.97 (dd, 1H,  $J = 13.4, 5.0$  Hz), 3.62 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.84 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.26–7.38

(m, 5H), 7.78 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz).

参考例 1 3 N- (ベンジルオキシカルボニル) -O-ブチル-L-チロシン  
メチルエステル (参考化合物 1 3)

参考化合物 1 1 (18 g, 55 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (70 mL) に  
5 無水炭酸カリウム (15 g, 110 mmol) と臭化 n-ブチル (11 g, 82 mmol) を加えた。  
この溶液を室温で 18 時間攪拌した。無機物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。  
この残渣を酢酸エチルで溶解し、この溶液を 1 M 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して無色オイル状の参考化合物 1 3 (20  
g, 95%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.93 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.37-1.49 (m, 2H),  
1.63-1.72 (m, 2H), 2.79 (dd, 1H,  $J = 13.5, 10.2$  Hz), 2.97 (dd, 1H,  $J = 13.7,$   
5.0 Hz), 3.57-3.62 (m, 3H), 3.92 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 4.21 (m, 1H), 4.99 (s,  
2H), 6.81-6.84 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.78 (d, 1H,  
 $J = 8.1$  Hz).

15 参考例 1 4 N- (ベンジルオキシカルボニル) -O-シクロヘキシルメチル  
-L-チロシンメチルエステル (参考化合物 1 4)

臭化 n-ブチルの代わりに臭化メチルシクロヘキサンを用いて参考例 1 3 と同  
様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 1 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.96-1.81 (m, 11H), 2.77 (m, 1H), 2.93 (m, 1H),  
20 3.56-3.63 (m, 3H), 3.73 (d, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 4.19 (m, 1H), 4.97-4.98 (m, 2H),  
6.65-6.83 (m, 2H), 7.01-7.14 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 5H), 7.74-7.79 (m, 1H).

参考例 1 5 N- (ベンジルオキシカルボニル) -L-チロシノール (参考化  
合物 1 5)

参考化合物 1 1 (18 g, 55 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に無水塩  
25 化リチウム (7.0 g, 160 mmol) とホウ素化水素ナトリウム (6.2 g, 160 mmol) を加  
えた。さらに、エタノール (200 mL) を加えた後、この溶液を 18 時間攪拌した。  
反応液に 10 % クエン酸を加えることにより pH 4 に調整し、テトラヒドロフラ

ンを減圧留去した。生成物をジクロロメタンで抽出し、この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで結晶化し、無色結晶の参考化合物 15 (16 g, 91%)を得た。

mp 66.9–68.2 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 2.46 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H,  $J = 14.0, 5.0$  Hz), 3.34 (m, 1H), 3.51–3.61 (m, 2H), 4.69 (t, 1H,  $J = 5.3$  Hz), 4.96 (dd, 2H,  $J = 17.4, 12.6$  Hz), 6.63–6.67 (m, 2H), 6.97–7.04 (m, 3H), 7.25–7.37 (m, 5H), 9.13 (s, 1H). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65. Found: C, 67.09; H, 6.32; N, 4.54.

参考例 16 N- (ベンジルオキシカルボニル) -O-メチル-L-チロシノール (参考化合物 16)

参考化合物 11 の代わりに参考化合物 12 を用いて参考例 15 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 16 を得た。

mp 81.7–83.6 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 2.51 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H,  $J = 14.0, 5.3$  Hz), 3.25–3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.72 (t, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 4.96 (dd, 2H,  $J = 15.6, 12.9$  Hz), 6.80–6.85 (m, 2H), 7.05–7.13 (m, 3H), 7.25–7.36 (m, 5H). Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44. Found: C, 68.41; H, 6.63; N, 4.37.

参考例 17 N- (ベンジルオキシカルボニル) -O-ブチル-L-チロシノール (参考化合物 17)

参考化合物 11 の代わりに参考化合物 13 を用いて参考例 15 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 17 を得た。

mp 64.7–65.3 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 0.93 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz), 1.37–1.49 (m, 2H), 1.63–1.73 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H,  $J = 13.5, 5.1$  Hz), 3.26–3.41 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.92 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 4.72 (t, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 4.96 (dd, 2H,  $J = 16.8, 12.6$  Hz), 6.78–6.83 (m, 2H), 7.05–7.15 (m, 3H), 7.24–7.37 (m, 5H).

参考例 18 N- (ベンジルオキシカルボニル) -O-シクロヘキシルメチル

## -L-チロシノール (参考化合物 18)

参考化合物 11 の代わりに参考化合物 14 を用いて参考例 15 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 18 を得た。

mp 56.0–57.2 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.97–1.82 (m, 11H), 2.49 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, *J* = 14.0, 5.0 Hz), 3.25–3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.72 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.73 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 4.90–5.00 (m, 2H), 6.79–6.81 (m, 2H), 7.01–7.10 (m, 3H), 7.24–7.36 (m, 5H).

## 参考例 19 N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-2-フルオロ-L-フェニルアラニノール (参考化合物 19)

10 参考化合物 3 (3.0 g, 18 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に N-(9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ) コハク酸イミド (Fmoc-Osu) (6.0 g, 17 mmol) とトリエチルアミン (2.7 g, 27 mmol) を加えた。この溶液を室温で 18 時間攪拌した。これを減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、この溶液を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、  
15 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を水およびメタノール溶液で洗浄し、無色結晶の参考化合物 19 (6.9 g, 49%) を得た。

## 参考例 20 N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-2-クロロ-L-フェニルアラニノール (参考化合物 20)

参考化合物 3 の代わりに参考化合物 4 を用いて参考例 19 と同様の操作を行い、  
20 無色結晶の参考化合物 20 を得た。

mp 158.1–159.8 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.66 (dd, 1H, *J* = 13.8, 9.9 Hz), 3.07 (m, 1H), 3.32–3.47 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.08–4.23 (m, 3H), 4.86 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.17–7.44 (m, 9H), 7.64 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.88 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz).

25 参考例 21 N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-O-ベンジル-L-セリノール (参考化合物 21)

参考化合物 3 の代わりに参考化合物 5 を用いて参考例 19 と同様の操作を行い、

無色結晶の参考化合物 2 1 を得た。

mp 178.1-184.8 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 3.41-3.52 (m, 4H), 3.69 (m, 1H), 4.20-4.35 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.70 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.27-7.45 (m, 9H), 7.73 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.89 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz).

参考例 2 2 N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-ビフェニルアラニノール (参考化合物 2 2)

Fmoc-L-ビフェニルアラニン(9.0 g, 19 mmol)のジメトキシエタン(50 mL)にN-メチルモルホリン(2.0 g, 19 mmol)とイソブチルクロロホーマイト(2.4 g, 19 mmol)を氷冷下で加えた。この溶液を1時間攪拌した後、反応液をろ過して、ろ液を冷却した。この溶液にホウ素化水素ナトリウム(1.1 g, 29 mmol)の水溶液(5.0 mL)を加え、さらに水(150 mL)を加えた。沈殿物をろ取し、メタノールで洗浄して無色結晶の参考化合物 2 2 (8.7 g, 99%)を得た。

mp 170.5-171.1 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.65 (dd, 1H, *J* = 13.7, 9.2 Hz), 2.91 (dd, 1H, *J* = 13.8, 4.8 Hz), 3.32-3.46 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 4.12-4.26 (m, 3H), 4.81 (m, 1H), 7.20-7.46 (m, 10H), 7.52-7.68 (m, 6H), 7.88 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz).

参考例 2 3 N<sup>α</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>ε</sup>-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リジノール (参考化合物 2 3)

L-フェニルアラニノールの代わりに参考化合物 6 を用いて参考例 7 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 2 3 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1.24-1.54 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 2.88 (dd, 2H, *J* = 12.7, 6.6 Hz), 3.19-3.39 (m, 3H), 4.59 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 5.01 (s, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.33-7.37 (m, 5H).

参考例 2 4 N<sup>α</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>ε</sup>-ベンゾイル-L-リジノール (参考化合物 2 4)

参考化合物 2 3 (6.3 g, 17 mmol)に20%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン



溶液 (5.0 mL) を氷冷下で加えた。この溶液を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去しクロロホルムを加え、これを再度、減圧留去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) で懸濁とし、塩化ベンゾイル (2.4 g, 17 mmol) とトリエチルアミン (5.2 g, 51 mmol) を加えた。この溶液を室温で 3 時間攪拌し、1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナト

- 5 リウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [カラム; Ultra Pack シリカゲル 300 mm × 37 mm (山善株式会社製), 溶離液; 酢酸エチル: ヘキサン = 2 : 1] により精製し、無色結晶の参考化合物 24 (1.1 g, 18%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1.24–1.59 (m, 6H), 3.22–3.43 (m, 5H), 4.60 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 5.00 (s, 2H), 6.95 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.29–7.53 (m, 8H), 7.81–7.84 (m, 2H), 8.42 (m, 1H).
- 10

参考例 25 N- (ベンジルオキシカルボニル) -L-フェニルアラニナル (参考化合物 25)

- 参考化合物 7 (40 g, 140 mmol) をジメチルスルホキシド (160 mL) とジクロロメタン (80 mL) に溶解し、氷冷した。これに N, N-ジイソプロピルエチルアミン (54 g, 420 mmol) と三酸化硫黄ピリジン錯体 (67 g, 420 mmol) のジメチルスルホキシド懸濁液 (80 mL) を加えた。この溶液を氷冷条件下で 30 分間攪拌した。この反応液を酢酸エチルで希釈し、この溶液を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル混液から結晶化し、無色結晶の参考化合物 25 (30 g, 76%) を得た。
- 15
- 20

mp 66.2–66.9 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.72 (dd, 1H, *J* = 14.1, 10.4 Hz), 3.15 (dd, 1H, *J* = 14.1, 4.2 Hz), 4.2 (m, 1H), 4.96–5.05 (m, 2H), 7.19–7.39 (m, 10H), 7.76 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 9.57 (s, 1H). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94. Found: C, 71.69; H, 6.30; N, 4.76.

25

参考例 26 N- (ベンジルオキシカルボニル) -ホモ-L-フェニルアラニナル (参考化合物 26)

参考化合物 7 の代わりに参考化合物 8 を用いて参考例 2 5 と同様の操作を行い、微黄色オイル状の参考化合物 2 6 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1.75 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.55-2.73 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.17-7.45 (m, 10H), 7.85 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz),  
5 9.49 (s, 1H).

参考例 2 7 N- (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (2-ナフチル) - L-アラニナル (参考化合物 2 7)

参考化合物 7 の代わりに参考化合物 9 を用いて参考例 2 5 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 2 7 を得た。

10 mp 65.0-66.9 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.82 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H, *J* = 13.7, 5.3 Hz), 3.74 (m, 1H), 4.88-4.99 (m, 2H), 7.14-7.52 (m, 8H), 7.72 (s, 1H), 7.80-7.89 (m, 4H), 9.63 (s, 1H).

参考例 2 8 N- (ベンジルオキシカルボニル) - D-フェニルアラニナル (参考化合物 2 8)

15 参考化合物 7 の代わりに参考化合物 1 0 を用いて参考例 2 5 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 2 8 を得た。

mp 66.2-66.9 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.72 (dd, H, *J* = 14.0, 10.4 Hz), 3.15 (dd, H, *J* = 14.0, 4.7 Hz), 4.20 (m, 1H), 4.96-5.05 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 10H), 7.75 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 9.57 (s, 1H). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>:  
20 C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94. Found: C, 72.09; H, 6.01; N, 5.05.

参考例 2 9 N- (ベンジルオキシカルボニル) - L-チロシナル (参考化合物 2 9)

参考化合物 7 の代わりに参考化合物 1 5 を用いて参考例 2 5 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 2 9 を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.59 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H, *J* = 14.0, 4.1 Hz), 4.14 (m, 1H), 4.94-5.12 (m, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.70 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 9.24 (s, 1H), 9.56 (m, 1H).

参考例 30 N- (ベンジルオキシカルボニル) -O-メチル-L-チロシナール (参考化合物 30)

参考化合物 7 の代わりに参考化合物 16 を用いて参考例 25 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 30 を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 2.66 (dd, 1H,  $J = 14.1, 10.2$  Hz), 3.07 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.5$  Hz), 3.72 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.23-7.39 (m, 6H), 9.56 (s, 1H).

参考例 31 N- (ベンジルオキシカルボニル) -O-ブチル-L-チロシナール (参考化合物 31)

- 10 参考化合物 7 の代わりに参考化合物 17 を用いて参考例 25 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 31 を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 0.93 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.65 (dd, 1H,  $J = 14.0, 10.1$  Hz), 3.07 (dd, 1H,  $J = 14.3, 4.7$  Hz), 3.92 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 4.15 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 15 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H), 7.71 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 9.56 (s, 1H).

参考例 32 N- (ベンジルオキシカルボニル) -O-シクロヘキシルメチル-L-チロシナール (参考化合物 32)

- 20 参考化合物 7 の代わりに参考化合物 18 を用いて参考例 25 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 32 を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 0.97-1.31 (m, 5H), 1.64-1.82 (m, 6H), 2.65 (dd, 1H,  $J = 14.0, 10.1$  Hz), 3.06 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.5$  Hz), 3.73 (d, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 4.15 (m, 1H), 4.96-5.01 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.69-7.77 (m, 1H), 9.56 (s, 1H).

- 25 参考例 33 N- (9-フルオレニルメトキシカルボニル) -2-フルオロ-L-フェニルアラニナール (参考化合物 33)

参考化合物 7 の代わりに参考化合物 19 を用いて参考例 25 と同様の操作を行

い、無色結晶の参考化合物 3 3 を得た。

mp 64.0-64.6 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.78 (dd, 1H,  $J = 14.1, 10.5$  Hz), 3.20 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.2$  Hz), 4.08-4.38 (m, 4H), 7.06-7.45 (m, 9H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 2H), 9.53 (s, 1H).

5 参考例 3 4 N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-2-クロロ-L-フェニルアラニナル (参考化合物 3 4)

参考化合物 7 の代わりに参考化合物 2 0 を用いて参考例 2 5 と同様の操作を行い、無色結晶 3 4 の参考化合物を得た。

10 mp 87.1-88.2 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.82 (dd, 1H,  $J = 14.0, 11.0$  Hz), 3.21 (m, 1H), 4.09-4.40 (m, 4H), 7.09-7.45 (m, 9H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.88-7.91 (m, 2H), 9.54 (s, 1H).

参考例 3 5 N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-O-ベンジル-L-セリナル (参考化合物 3 5)

15 参考化合物 7 の代わりに参考化合物 2 1 を用いて参考例 2 5 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 3 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.50 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 2H), 4.22-4.35 (m, 3H), 4.50 (dd, 2H,  $J = 15.6, 12.3$  Hz), 7.29-7.45 (m, 10H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.89-7.95 (m, 2H), 9.52 (s, 1H).

20 参考例 3 6 N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-ビフェニルアラニナル (参考化合物 3 6)

参考化合物 7 の代わりに参考化合物 2 2 を用いて参考例 2 5 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 3 6 を得た。

25 mp 68.5-69.1 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.76 (dd, 1H,  $J = 14.7, 9.3$  Hz), 3.19 (dd, 1H,  $J = 14.3, 3.8$  Hz), 4.08-4.39 (m, 4H), 7.28-7.49 (m, 10H), 7.53-7.69 (m, 6H), 7.83-7.91 (m, 2H), 9.57 (s, 1H).

参考例 3 7 N $^{\alpha}$ -ベンジルオキシカルボニル-N $^{\epsilon}$ -ベンゾイル-L-リジンナル (参考化合物 3 7)

参考化合物 7 の代わりに参考化合物 2 4 を用いて参考例 2 5 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 3 7 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1.30-1.59 (m, 5H), 1.71-1.83 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.89-3.96 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 5H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.82-7.85 (m, 2H), 8.44 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 9.48 (d, 1H, *J* = 0.6 Hz).

参考例 3 8 N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-フェニルエチル) (ベンジルオキシ) ホルムアミド (参考化合物 3 8)

参考化合物 2 5 (29 g, 100 mmol) のトルエン溶液 (500 mL) にエチレングリコール (31 g, 510 mmol) と p-トルエンスルホン酸ピリジン塩 (5.1 g, 20 mmol) を加えた。この溶液を 80 °C で 18 時間攪拌した。反応終了後、この溶液を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル混液から結晶化し、無色結晶の参考化合物 3 8 (33 g, 75%) を得た。

mp 88.2-92.2 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.62 (dd, 1H, *J* = 14.0, 11.0 Hz), 2.84 (dd, 1H, *J* = 14.0, 3.8 Hz), 3.78-3.96 (m, 5H), 4.82 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 4.90 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz), 4.96 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 7.19-7.35 (m, 11H). Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. Found: C, 69.68; H, 6.49; N, 3.99.

参考例 3 9 N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-3-フェニルプロピル) (ベンジルオキシ)ホルムアミド (参考化合物 3 9)

参考化合物 2 5 の代わりに参考化合物 2 6 を用いて参考例 3 8 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 3 9 を得た。

mp 111.3-112.4 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1.59-1.78 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 4H), 4.74 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 5.05 (s, 2H), 7.15-7.38 (m, 11H). Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10. Found: C, 70.55; H, 6.78; N, 3.96.

参考例 40 N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-(2-ナフチル)エチル)(ベンジルオキシ)ホルムアミド(参考化合物 40)

参考化合物 25 の代わりに参考化合物 27 を用いて参考例 38 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 40 を得た。

- 5 mp 128.0–128.6 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.79 (dd, 1H,  $J=13.8, 10.8$  Hz), 3.02 (dd, 1H,  $J=14.0, 3.8$  Hz), 3.83–4.04 (m, 5H), 4.82–4.94 (m, 3H), 7.09–7.22 (m, 5H), 7.38–7.51 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.80–7.90 (m, 3H).

参考例 41 N-((1R)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-フェニルエチル)(ベンジルオキシ)ホルムアミド(参考化合物 41)

- 10 参考化合物 25 の代わりに参考化合物 28 を用いて参考例 38 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 41 を得た。

- mp 120.9–122.0 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.62 (dd, 1H,  $J=14.1, 10.8$  Hz), 2.84 (dd, 1H,  $J=14.1, 4.1$  Hz), 3.78–3.96 (m, 5H), 4.82 (d, 1H,  $J=3.6$  Hz), 4.90 (d, 1H,  $J=12.9$  Hz), 4.96 (d, 1H,  $J=12.9$  Hz), 7.19–7.34 (m, 11H). Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. Found: C, 69.68; H, 6.49; N, 4.32.

参考例 42 N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)(ベンジルオキシ)ホルムアミド(参考化合物 42)

- 20 参考化合物 25 の代わりに参考化合物 29 を用いて参考例 38 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 42 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.52 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.79 (d, 4H,  $J=3.3$  Hz), 4.89–5.01 (m, 2H), 6.64–6.67 (m, 2H), 7.00–7.02 (m, 2H), 7.19–7.35 (m, 6H), 9.16 (s, 1H).

- 25 参考例 43 N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-(4-メトキシフェニル)エチル)(ベンジルオキシ)ホルムアミド(参考化合物 43)

参考化合物 25 の代わりに参考化合物 30 を用いて参考例 38 と同様の操作を

行い、無色結晶の参考化合物 4 3 を得た。

- mp 55.8–58.6 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.55 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, *J* = 13.7, 3.8 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.76–3.95 (m, 5H), 4.80 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 4.94 (dd, 2H, *J* = 19.4, 12.8 Hz), 6.79–6.83 (m, 2H), 7.12–7.14 (m, 2H), 7.19–7.35 (m, 6H). Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>: C, 67.21; H, 6.49; N, 3.92. Found: C, 66.85; H, 6.45; N, 3.86.

参考例 4 4 N-((1S)-2-(4-プトキシフェニル)-1-(2, 5-ジオキソラニル)エチル)(ベンジルオキシ)ホルムアミド(参考化合物 4 4)

- 参考化合物 2 5 の代わりに参考化合物 3 1 を用いて参考例 3 8 と同様の操作を行  
10 行い、無色結晶の参考化合物 4 4 を得た。

mp 64.5–66.0 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.93 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.37–1.50 (m, 2H), 1.63–1.73 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, *J* = 14.1, 3.6 Hz), 3.72–3.95 (m, 7H), 4.79 (m, 1H), 4.94 (dd, 1H, *J* = 21.8, 13.1 Hz), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.18–7.35 (m, 6H).

- 15 参考例 4 5 N-((1S)-2-(4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル)-1-(2, 5-ジオキソラニル)エチル)(ベンジルオキシ)ホルムアミド(参考化合物 4 5)

参考化合物 2 5 の代わりに参考化合物 3 2 を用いて参考例 3 8 と同様の操作を行  
行い、無色結晶の参考化合物 4 5 を得た。

- 20 mp 61.3–62.4 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.98–1.32 (m, 5H), 1.64–1.82 (m, 6H), 2.55 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, *J* = 13.8, 3.9 Hz), 3.71–3.77 (m, 3H), 3.79–3.95 (m, 4H), 4.80 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 4.88–4.99 (m, 2H), 6.78–6.81 (m, 2H), 7.09–7.12 (m, 2H), 7.18–7.35 (m, 6H).

- 25 参考例 4 6 N-((1S)-1-(2, 5-ジオキソラニル)-2-(2-フルオロフェニル)エチル)(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ホルムアミド(参考化合物 4 6)

参考化合物 2 5 の代わりに参考化合物 3 3 を用いて参考例 3 8 と同様の操作を

行い、無色結晶の参考化合物 4 6 を得た。

mp 67.8-71.7 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.65 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H,  $J = 13.8, 3.0$  Hz), 3.82-4.00 (m, 5H), 4.08-4.19 (m, 3H), 4.86 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 7.01-7.45 (m, 9H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.87-7.89 (m, 2H).

- 5 参考例 4 7 N-((1S)-2-(2-クロロフェニル)-1-(2,5-ジオキソラニル)エチル)(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ホルムアミド (参考化合物 4 7)

参考化合物 2 5 の代わりに参考化合物 3 4 を用いて参考例 3 8 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 4 7 を得た。

- 10 mp 65.6-66.1 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.07 (dd, 1H,  $J = 13.8, 3.3$  Hz), 3.84-3.98 (m, 5H), 4.07-4.14 (m, 3H), 4.87 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 7.14-7.46 (m, 9H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.87-7.89 (m, 2H).

参考例 4 8 N-((1S)-2-ベンジルオキシ-1-(2,5-ジオキソラニル)エチル)(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ホルムアミド (参考

- 15 化合物 4 8)

参考化合物 2 5 の代わりに参考化合物 3 5 を用いて参考例 3 8 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 4 8 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.44-3.58 (m, 2H), 3.79-4.05 (m, 5H), 3.99-4.32 (m, 3H), 4.48-4.51 (m, 2H), 7.15-7.44 (m, 10H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.89

- 20 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz).

参考例 4 9 N-((1S)-2-(4-ビフェニル)-1-(2,5-ジオキソラニル)エチル)(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ホルムアミド (参考化合物 4 9)

参考化合物 2 5 の代わりに参考化合物 3 6 を用いて参考例 3 8 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 4 9 を得た。

mp 101.5-103.3 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.44-3.58 (m, 2H), 3.79-3.92 (m, 5H), 4.19-4.32 (m, 3H), 4.48-4.51 (m, 2H), 7.15-7.44 (m, 10H), 7.69-



7.75 (m, 2H), 7.89 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz).

参考例 50 N-((1S)-5-(ベンゾイルアミノ)-1-(2,5-ジ  
オキソラニル)ペンチル)(ベンジルオキシ)ホルムアミド(参考化合物 50)

参考化合物 25 の代わりに参考化合物 37 を用いて参考例 38 と同様の操作を  
5 行い、無色結晶の参考化合物 50 を得た。

mp 103.7-104.2 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.21-1.60 (m, 6H), 3.20-3.26  
(m, 2H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 4H), 4.72 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 5.01  
(m, 2H), 7.12 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.41-7.54 (m, 3H),  
7.80-7.83 (m, 2H), 8.43 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz).

10 参考例 51 (1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-フェニルエチ  
ルアミン(参考化合物 51)

参考化合物 38 を酢酸エチル(250 mL)に溶解し、パラジウム炭素(Pd; 10%) (15  
g)の存在下、常圧で接触還元を行った。18時間攪拌後、パラジウム炭素をろ去  
した後、ろ液を濃縮し、無色オイルの参考化合物 51 (19 g, 95%)を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.21 (s, 2H), 2.44 (dd, 1H,  $J = 13.3, 9.3$  Hz),  
2.79 (dd, 1H,  $J = 13.3, 4.4$  Hz), 2.88 (m, 1H), 3.80-3.97 (m, 4H), 4.61 (d,  
1H,  $J = 3.9$  Hz), 7.15-7.31 (m, 5H).

参考例 52 (1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-3-フェニルプロ  
ピルアミン(参考化合物 52)

20 参考化合物 38 の代わりに参考化合物 39 を用いて参考例 51 と同様の操作を  
行い、無色オイル状の参考化合物 52 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.32 (s, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.73 (m, 1H),  
2.54-2.56 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 4H), 4.58 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz),  
7.13-7.30 (m, 5H).

25 参考例 53 (1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-(2-ナフチ  
ル)エチルアミン(参考化合物 53)

参考化合物 38 の代わりに参考化合物 40 を用いて参考例 51 と同様の操作を

行い、無色オイル状の参考化合物 5 3 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 1.57 (s, 2H), 2.63 (dd, 1H,  $J = 13.1, 8.9$  Hz), 2.94–3.05 (m, 2H), 3.79–4.02 (m, 4H), 4.68 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 7.41–7.51 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.82–7.88 (m, 3H).

- 5      参考例 5 4    (1 R) – 1 – (2, 5 – ジオキソラニル) – 2 – フェニルエチルアミン (参考化合物 5 4)

参考化合物 3 8 の代わりに参考化合物 4 1 を用いて参考例 5 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 5 4 を得た。

- 10       $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 1.25 (s, 2H), 2.44 (dd, 1H,  $J = 13.2, 9.3$  Hz), 2.79 (dd, 1H,  $J = 13.4, 4.4$  Hz), 2.88 (m, 1H), 3.79–3.97 (m, 4H), 4.61 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 7.15–7.31 (m, 5H).

参考例 5 5    (1 S) – 1 – (2, 5 – ジオキソラニル) – 2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチルアミン (参考化合物 5 5)

- 15      参考化合物 3 8 の代わりに参考化合物 4 2 を用いて参考例 5 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 5 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 2.34 (dd, 1H,  $J = 13.5, 9.0$  Hz), 2.67 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.78–3.95 (m, 4H), 4.58 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 6.65–6.69 (m, 2H), 6.98–7.03 (m, 2H).

- 20      参考例 5 6    (1 S) – 1 – (2, 5 – ジオキソラニル) – 2 – (4 – メトキシフェニル) エチルアミン (参考化合物 5 6)

参考化合物 3 8 の代わりに参考化合物 4 3 を用いて参考例 5 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 5 6 を得た。

- 25       $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 2.39 (dd, 1H,  $J = 13.5, 9.0$  Hz), 2.72 (dd, 1H,  $J = 13.5, 4.5$  Hz), 2.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.76–3.98 (m, 4H), 4.59 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 6.81–6.86 (m, 2H), 7.11–7.16 (m, 2H).

参考例 5 7    (1 S) – 2 – (4 – ブトキシフェニル) – 1 – (2, 5 – ジオキソラニル) エチルアミン (参考化合物 5 7)

参考化合物 38 の代わりに参考化合物 44 を用いて参考例 51 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 57 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.40–1.52 (m, 2H), 1.66–1.75 (m, 2H), 2.43 (dd, 1H, *J* = 9.2, 13.7 Hz), 2.75 (dd, 1H, *J* = 13.5, 4.5 Hz), 2.87 (m, 1H), 3.79–3.86 (m, 2H), 3.89–4.02 (m, 4H), 4.63 (m, 1H), 6.84–6.87 (m, 2H), 7.13–7.16 (m, 2H).

参考例 58 (1S) – 2 – (4 – (シクロヘキシルメトキシ) フェニル) – 1 – (2, 5 – ジオキソラニル) エチルアミン (参考化合物 58)

参考化合物 38 の代わりに参考化合物 45 を用いて参考例 51 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 58 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.96–1.31 (m, 6H), 1.63–1.81 (m, 5H), 2.37 (dd, 1H, *J* = 13.2, 9.0 Hz), 2.70 (dd, 1H, *J* = 13.5, 4.5 Hz), 2.81 (m, 1H), 3.71–3.73 (m, 2H), 3.75–3.98 (m, 4H), 4.58–4.59 (m, 1H), 6.80–6.83 (m, 2H), 7.09–7.12 (m, 2H).

参考例 59 (1S) – 1 – (2, 5 – ジオキソラニル) – 2 – (2 – フルオロフェニル) エチルアミン (参考化合物 59)

参考化合物 46 (0.80 g, 1.8 mmol) をピペリジン (5.0 mL) に溶解し、これを室温で 18 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (カラム : シリカゲル 60N (40–50 mesh)、溶離液 : ジクロロメタン/メタノール/水 (9 : 1 : 0.1)) により精製し、無色オイル状の参考化合物 59 (0.20 g, 51%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1.28 (s, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.80–3.96 (m, 5H), 4.65 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.99–7.15 (m, 4H).

参考例 60 (1S) – 2 – (2 – クロロフェニル) – 1 – (2, 5 – ジオキソラニル) エチルアミン (参考化合物 60)

参考化合物 46 の代わりに参考化合物 47 を用いて参考例 59 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 60 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 1.34 (brs, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.75-3.97 (m, 5H), 4.69 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 7.19-7.42 (m, 4H).

参考例 6 1 (1 S) - 2 - ベンジルオキシ - 1 - (2, 5 - ジオキソラニル) エチルアミン (参考化合物 6 1)

- 5 参考化合物 4 6 の代わりに参考化合物 4 8 を用いて参考例 5 9 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 6 1 を得た。

参考例 6 2 (1 S) - 2 - (4 - ビフェニル) - 1 - (2, 5 - ジオキソラニル) エチルアミン (参考化合物 6 2)

- 10 参考化合物 4 6 の代わりに参考化合物 4 9 を用いて参考例 5 9 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 6 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 1.37 (s, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H,  $J = 13.2, 4.2$  Hz), 2.92 (m, 1H), 3.78-4.00 (m, 4H), 4.65 (m, 1H), 7.31-7.66 (m, 9H).

- 15 参考例 6 3 (1 S) - 5 - (ベンゾイルアミノ) - 1 - (2, 5 - ジオキソラニル) ペンチルアミン (参考化合物 6 3)

参考化合物 3 8 の代わりに参考化合物 5 0 を用いて参考例 5 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の参考化合物 6 3 を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 1.13-1.57 (m, 6H), 2.54-2.60 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.76-3.90 (m, 4H), 4.55 (d, 1H,  $J = 4.3$  Hz), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.83 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 8.43 (t, 1H,  $J = 5.0$  Hz).

参考例 6 4 (2 S) - N - ((1 S) - 1 - (2, 5 - ジオキソラニル) - 2 - フェニルエチル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタナミド (参考化合物 6 4)

- 25 参考化合物 5 1 (15 g, 78 mmol)、L - ロイシン酸 (10 g, 78 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (12 g, 85 mmol) およびトリエチルアミン (8.6 g, 85 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (120 mL) に溶解した。これに 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (16 g, 85 mmol)

のジクロロメタン懸濁液(40 mL)を氷冷条件下で加えた。この溶液を室温で18時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、無色結晶

5 の参考化合物64(18 g, 75%)を得た。

mp 104.4–106.5 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.78 (d, 6H,  $J = 6.6$  Hz), 1.05–1.20 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 2.69 (dd, 1H,  $J = 14.1, 10.2$  Hz), 2.86 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.5$  Hz), 3.74–3.97 (m, 5H), 4.16 (m, 1H), 4.83 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 5.40 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 7.13–7.27 (m, 5H), 7.34 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz).

10 Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56. Found: C, 66.60; H, 8.30; N, 4.27.

参考例65 (2S)–N–((1S)–1–(2,5–ジオキソラニル)–3–フェニルプロピル)–2–ヒドロキシ–4–メチルペンタナミド(参考化合物65)

15 参考化合物51の代わりに参考化合物52を用いて参考例64と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物65を得た。

mp 86.5–87.8 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.89 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 1.36–1.53 (m, 2H), 1.64–1.84 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.75–3.97 (m, 6H), 4.80 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 5.47 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 7.14–7.19 (m, 3H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.41 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz).

20

参考例66 N–((1S)–1–(2,5–ジオキソラニル)–2–(2–ナフチル)エチル)–2–ヒドロキシ–4–メチルペンタナミド(参考化合物66)

25 参考化合物51の代わりに参考化合物53を用いて参考例64と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物66を得た。

mp 141.6–142.7 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.61–0.65 (m, 6H), 0.94–1.01 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H,  $J = 13.7, 10.4$  Hz), 3.05 (dd, 1H,  $J =$

14.0, 4.4 Hz), 3.72 (m, 1H), 3.81-3.99 (m, 4H), 4.27 (m, 1H), 4.90 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 5.41 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 7.36-7.48 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.77-7.86 (m, 3H). Anal. Calcd for  $C_{21}H_{27}NO_4$ : C, 70.56; H, 7.61; N, 3.92. Found: C, 70.21; H, 7.64; N, 3.80.

- 5 参考例 6 7 (2 S) - N - ( (1 R) - 1 - (2, 5 - ジオキソラニル) - 2 - フェニルエチル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタナミド (参考化合物 6 7)

参考化合物 5 1 の代わりに参考化合物 5 4 を用いて参考例 6 4 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 6 7 を得た。

- 10 mp 120.9-122.0 °C.  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.80 (d, 3H,  $J = 3.9$  Hz), 0.83 (d, 3H,  $J = 3.9$  Hz), 1.15-1.34 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H,  $J = 14.1, 10.1$  Hz), 2.86 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.5$  Hz), 3.72-3.98 (m, 5H), 4.14 (m, 1H), 4.83 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 5.28 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 7.14-7.27 (m, 5H), 7.44 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz). Anal. Calcd for  $C_{17}H_{25}NO_4$ : C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56. Found: C, 66.53; H, 8.24; N, 4.46.
- 15

参考例 6 8 (2 S) - N - ( (1 S) - 1 - (2, 5 - ジオキソラニル) - 2 - フェニルエチル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタナミド (参考化合物 6 8)

- 20 L - ロイシン酸の代わりに (S) - (+) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル酪酸を用いて参考例 6 4 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 6 8 を得た。
- mp 91.4-92.0 °C.  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.46 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.74 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.79 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H,  $J = 13.9, 10.5$  Hz), 2.87 (dd, 1H,  $J = 13.9, 4.4$  Hz), 3.60 (dd, 1H,  $J = 6.0, 3.6$  Hz), 3.79-3.97 (m, 4H), 4.22 (m, 1H), 4.83 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 7.13-7.26 (m, 5H), 7.33 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz). Anal. Calcd for  $C_{16}H_{23}NO_4$ : C, 65.51; H, 7.90; N, 4.77. Found: C, 65.36; H, 7.84; N, 4.54.
- 25

参考例 6 9 (2 S) - N - ( (1 S) - 1 - (2, 5 - ジオキソラニル) -

3-フェニルプロピル)-2-ヒドロキシ-3-メチルプタナミド (参考化合物 69)

参考化合物 51 の代わりに参考化合物 52 を用いて、L-ロイシン酸の代わりに (S) - (+) - 2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸を用いて参考例 64 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 69 を得た。

mp 104.4-111.6 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.82 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.62-1.86 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.73-4.00 (m, 6H), 4.81 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.41 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>: C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56. Found: C, 65.73; H, 8.18; N, 5.00.

参考例 70 N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-フェニルエチル)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパナミド (参考化合物 70)

L-ロイシン酸の代わりに (S) - (-) - 3-フェニル乳酸を用いて参考例 64 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 70 を得た。

mp 119.2-121.0 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.43 (dd, 1H, *J* = 13.7, 8.9 Hz), 2.65-2.85 (m, 3H), 3.77-4.01 (m, 5H), 4.17 (m, 1H), 4.81 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.55 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.12-7.29 (m, 10H), 7.45 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz). Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10. Found: C, 70.23; H, 6.71; N, 4.01.

参考例 71 N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタナミド (参考化合物 71)

参考化合物 51 の代わりに参考化合物 55 を用いて参考例 64 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 71 を得た。

mp 71.4-74.4 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.77-0.85 (m, 6H), 1.14-1.37 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.73-3.96 (m, 5H), 4.06

(m, 1H), 4.79 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz), 5.35 (m, 1H), 6.61–6.64 (m, 2H), 6.95–6.99 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 9.12 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz). Anal. Calcd for  $C_{17}H_{25}NO_5$ : C, 63.14; H, 7.79; N, 4.33. Found: C, 62.78; H, 7.73; N, 4.39.

5 参考例 7 2 N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタナミド (参考化合物 7 2)

参考化合物 5 1 の代わりに参考化合物 5 6 を用いて参考例 6 4 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 7 2 を得た。

10 mp 84.4–88.4 °C.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0.79 (d, 6H,  $J = 6.3$  Hz), 1.06–1.21 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H,  $J = 14.0, 10.4$  Hz), 2.79 (dd, 1H,  $J = 14.0, 4.7$  Hz), 3.69 (s, 3H), 3.73–3.96 (m, 5H), 4.11 (m, 1H), 4.81 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 5.39 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 6.78–6.81 (m, 2H), 7.08–7.11 (m, 2H), 7.28 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz). Anal. Calcd for  $C_{18}H_{27}NO_5$ : C, 64.07; H, 8.07; N, 4.15. Found: C, 63.56; H, 7.43; N, 4.25.

15 参考例 7 3 N-((1S)-2-(4-ブトキシフェニル)-1-(2,5-ジオキソラニル)エチル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタナミド (参考化合物 7 3)

参考化合物 5 1 の代わりに参考化合物 5 7 を用いて参考例 6 4 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 7 3 を得た。

20 mp 85.5–86.3 °C.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0.78 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz), 1.09–1.15 (m, 2H), 1.35–1.47 (m, 2H), 1.51–1.71 (m, 3H), 2.60 (dd, 1H,  $J = 14.0, 10.4$  Hz), 2.79 (dd, 1H,  $J = 13.8, 4.5$  Hz), 3.73–3.95 (m, 7H), 4.11 (m, 1H), 4.81 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 5.39 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 6.77–6.79 (m, 2H), 7.06–7.09 (m, 2H), 7.27 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz). Anal. Calcd for  $C_{21}H_{33}NO_5$ : C, 66.46; H, 8.76; N, 3.69. Found: C, 66.11; H, 8.64; N, 3.42.

25 参考例 7 4 N-((1S)-2-(4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル)



ル) - 1 - (2, 5-ジオキソラニル) エチル) - 2-ヒドロキシ-4-メチル  
ペンタナミド (参考化合物 7 4)

参考化合物 5 1 の代わりに参考化合物 5 8 を用いて参考例 6 4 と同様の操作を  
行い、無色結晶の参考化合物 7 4 を得た。

- 5 mp 111.0-112.2 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.77-0.85 (m, 6H), 0.92-1.34  
(m, 7H), 1.53-1.80 (m, 7H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 3.69-3.97  
(m, 7H), 4.09 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.26 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 6.76-6.79 (m,  
2H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz).

- 10 参考例 7 5 N-((1S)-1-(2, 5-ジオキソラニル)-2-(2-  
フルオロフェニル) エチル) - 2-ヒドロキシ-4-メチルペンタナミド (参考  
化合物 7 5)

参考化合物 5 1 の代わりに参考化合物 5 9 を用いて参考例 6 4 と同様の操作を  
行い、無色結晶の参考化合物 7 5 を得た。

- 15 mp 80.8-83.4 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.74 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz), 1.04  
(t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.53 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H, *J* = 14.1, 3.9  
Hz), 3.72 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 3.77-3.94 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 4.84 (d, 1H,  
*J* = 3.6 Hz), 7.01-7.09 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz).

- 20 参考例 7 6 N-((1S)-2-(2-クロロフェニル)-1-(2, 5-  
ジオキソラニル) エチル) - 2-ヒドロキシ-4-メチルペンタナミド (参考化  
合物 7 6)

参考化合物 5 1 の代わりに参考化合物 6 0 を用いて参考例 6 4 と同様の操作を  
行い、無色結晶の参考化合物 7 6 を得た。

- 25 mp 58.7-60.2 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.76-0.78 (m, 6H), 1.08 (t,  
2H, *J* = 6.8 Hz), 1.54 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.04 (dd, 1H, *J* = 13.7, 3.8 Hz),  
3.74 (m, 1H), 3.82-3.97 (m, 4H), 4.30 (m, 1H), 4.89 (dd, 1H, *J* = 3.3, 1.2  
Hz), 5.43 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 3H).

参考例 7 7 N-((1S)-2-ベンジルオキシ-1-(2, 5-ジオキシ

ラニル) エチル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタナミド (参考化合物 7 7)

参考化合物 5 1 の代わりに参考化合物 6 1 を用いて参考例 6 4 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 7 7 を得た。

mp 78.9-80.7 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.85-0.87 (m, 6H), 1.30-1.47 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.76-3.92 (m, 5H), 4.13 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 2H), 4.94 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.53 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.26-7.41 (m, 6H).

参考例 7 8 N - ( (1 S) - 2 - (4 - ビフェニル) - 1 - (2, 5 - ジオキソラニル) エチル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタナミド (参考化合物 7 8)

参考化合物 5 1 の代わりに参考化合物 6 2 を用いて参考例 6 4 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 7 8 を得た。

mp 124.8-128.9 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.75 (d, 6H, *J* = 9.9 Hz), 1.13 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.56 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H, *J* = 14.4, 10.2 Hz), 2.91 (dd, 1H, *J* = 14.1, 4.8 Hz), 3.75-3.98 (m, 5H), 4.21 (m, 1H), 4.87 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.41 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 7.27-7.47 (m, 6H), 7.53-7.64 (m, 4H).

参考例 7 9 (2 S) - N - ( (1 S) - 5 - (ベンゾイルアミノ) - 1 - (2, 5 - ジオキソラニル) ペンチル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタナミド (参考化合物 7 9)

参考化合物 5 1 の代わりに参考化合物 6 3 を用いて参考例 6 4 と同様の操作を行い、無色結晶の参考化合物 7 9 を得た。

mp 115.9-116.2 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.84 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.28-1.58 (m, 8H), 1.68-1.80 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.75-3.92 (m, 6H), 4.78 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 5.45 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.25 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.83 (dd, 2H, *J* = 8.2, 1.5 Hz), 8.41 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz).

実施例1 (2S, 5S) - 5 - ベンジル - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチルプロピル) - 3 - モルホリノン (化合物1)

参考化合物64 (2.0 g, 6.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (150 mL) に 6 M 塩酸 (150 mL) を加えた。この溶液を室温で 18 時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧除去後、この溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を HPLC システム [カラム; YMC-Pack ODS-A 250 × 20 mm (YMC 社製), 溶離液; アセトニトリル: 水: トリフルオロ酢酸 = 30 : 70 : 0.1] を用いて精製した。主画分を集め、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/アセトン混液で結晶化し、無色結晶の化合物1 (0.50 g, 29%) を得た。

mp 84.0-84.5 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.88 (d, 3H,  $J$  = 6.6 Hz), 0.90 (d, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.44 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H,  $J$  = 9.8, 3.5 Hz), 4.84 (d, 1H,  $J$  = 4.1 Hz), 6.65 (d, 1H,  $J$  = 4.1 Hz), 7.17-7.34 (m, 5H), 7.79 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz). Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : C, 68.42; H, 8.04; N, 5.32. Found: C, 67.93; H, 7.92; N, 5.11. MALDI-TOF MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd 264.160, Found 264.192.  $[\alpha]_D^{25}$  -75.8° (C = 0.219).

実施例2 (2S, 5S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチルプロピル) - 5 - (2 - フェニルエチル) - 3 - モルホリノン (化合物2)

参考化合物64の代わりに参考化合物65を用いて実施例1と同様の操作を行い、無色オイル状の化合物2を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.87 (d, 3H,  $J$  = 6.3 Hz), 0.90 (d, 3H,  $J$  = 6.6 Hz), 1.46-1.83 (m, 5H), 2.54-2.74 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H,  $J$  = 9.6, 3.6 Hz), 4.96 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz), 6.67 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz), 7.15-7.31 (m, 5H), 8.01 (d, 1H,  $J$  = 3.6 Hz). MALDI-TOF MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd 278.176, Found

278.216.  $[\alpha]_D^{25} -80.4^\circ$  (C = 0.214).

実施例3 (2S, 5S) - 6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル) -  
5- (2-ナフチルメチル) - 3-モルホリノン (化合物3)

参考化合物64の代わりに参考化合物66を用いて実施例1と同様の操作を行  
5 い、無色オイル状の化合物3を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.82-0.88 (m, 6H), 1.41 (m, 1H), 1.59 (m, 1H),  
1.78 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 4.11 (dd, 1H,  $J = 9.8, 3.5$   
Hz), 4.94 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 6.67 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 7.35-7.53 (m, 3H),  
7.71 (s, 1H), 7.76-7.90 (m, 4H).

10 実施例4 (2S, 5R) - 5-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-(2-メチ  
ルプロピル) - 3-モルホリノン (化合物4)

参考化合物64の代わりに参考化合物67を用いて実施例1と同様の操作を行  
い、無色オイル状の化合物4を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.85 (d, 3H,  $J = 4.2$  Hz), 0.87 (d, 3H,  $J = 4.5$   
15 Hz), 1.47-1.65 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.41 (m, 1H),  
3.66/4.67 (m, 1H), 3.86/4.10 (dd, 1H,  $J = 9.1, 3.8$  Hz), 6.79/6.97 (d, 1H,  
 $J = 4.5/6.0$  Hz), 7.20-7.33 (m, 5H), 7.62 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz). MALDI-TOF MS  
[M+H]<sup>+</sup> Calcd 264.160, Found 264.193.  $[\alpha]_D^{25} -95.0^\circ$  (C = 0.200).

実施例5 (2S, 5S) - 5-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-(1-メチ  
20 ルエチル) - 3-モルホリノン (化合物5)

参考化合物64の代わりに参考化合物68を用いて実施例1と同様の操作を行  
い、白色固体の化合物5を得た。

mp 39.0-39.5 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.92 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 0.99  
(d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 2.30 (m, 1H), 2.75-2.78 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.98 (m,  
25 1H), 4.88 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 6.67 (m, 1H), 7.16-7.35 (m, 5H), 7.81 (m, 1H).  
MALDI-TOF MS [M+H]<sup>+</sup> Calcd 250.144, Found 250.187.  $[\alpha]_D^{25} -108^\circ$  (C = 0.209).

実施例6 (2S, 5S) - 6-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル) - 5

— (2-フェニルエチル) — 3-モルホリノン (化合物6)

参考化合物64の代わりに参考化合物69を用いて実施例1と同様の操作を行い、無色オイル状の化合物6を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.84 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.96 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.63–1.85 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.53–2.73 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 5.03 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.68 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 7.15–7.31 (m, 5H), 8.05 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz). MALDI-TOF MS [M+H]<sup>+</sup> Calcd 264.160, Found 264.190.  $[\alpha]_D^{25}$  -66.1° (C = 0.233).

10 実施例7 (2S, 5S) — 2, 5-ジベンジルー6-ヒドロキシ-3-モルホリノン (化合物7)

参考化合物64の代わりに参考化合物70を用いて実施例1と同様の操作を行い、無色結晶の化合物7を得た。

mp 165.5–166.0 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 2.22–2.38 (m, 2H), 2.92–3.05 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, *J* = 6.3, 4.2 Hz), 4.77 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.66 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.17–7.33 (m, 8H), 7.83 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Found: C, 72.72; H, 6.67; N, 4.70.

20 実施例8 (2S, 5S) — 6-ヒドロキシ-5-((4-ヒドロキシフェニル)メチル) — 2-(2-メチルプロピル) — 3-モルホリノン (化合物8)

参考化合物64の代わりに参考化合物71を用いて実施例1と同様の操作を行い、無色オイル状の化合物8を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.82–0.91 (m, 6H), 1.41–1.64 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.58–2.73 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.82 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 6.61 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 6.68–6.70 (m, 2H), 6.95–6.97 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 9.23 (m, 1H).

25 実施例9 (2S, 5S) — 6-ヒドロキシ-5-((4-メトキシフェニル)メチル) — 2-(2-メチルプロピル) — 3-モルホリノン (化合物9)

参考化合物 6 4 の代わりに参考化合物 7 2 を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の化合物 9 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.82-0.91 (m, 6H), 1.44 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 2.60-2.82 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.84 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 6.64 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz).

実施例 1 0 (2 S, 5 S) - 5 - ( (4-ブトキシフェニル) メチル) - 6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モルホリノン (化合物 1 0)

参考化合物 6 4 の代わりに参考化合物 7 3 を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の化合物 1 0 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.80-0.95 (m, 9H), 1.36-1.49 (m, 3H), 1.54-1.72 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.93 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 4.08 (dd, 1H, *J* = 9.6, 3.6 Hz), 4.84 (s, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz).

実施例 1 1 (2 S, 5 S) - 5 - ( (4-(シクロヘキシルメトキシ) フェニル) メチル) - 6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モルホリノン (化合物 1 1)

参考化合物 6 4 の代わりに参考化合物 7 4 を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の化合物 1 1 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.86-0.90 (m, 6H), 0.97-1.31 (m, 5H), 1.36-1.63 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 7H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.71-3.74 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.84 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 6.62 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz).

実施例 1 2 (2 S, 5 S) - 5 - ( (2-フルオロフェニル) メチル) - 6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モルホリノン (化合物 1 2)

参考化合物 6 4 の代わりに参考化合物 7 5 を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の化合物 1 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 0.74–0.89 (m, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.77–2.81 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H,  $J = 10.1, 3.8$  Hz), 4.87 (brs, 1H), 6.66 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 7.01–7.27 (m, 4H), 7.81 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz).

実施例 13 (2S, 5S) – 5 – ( (2-クロロフェニル) メチル) – 6 –  
5 ヒドロキシ – 2 – (2-メチルプロピル) – 3 – モルホリノン (化合物 13)

参考化合物 64 の代わりに参考化合物 76 を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の化合物 13 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 0.87–0.94 (m, 6H), 1.61 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.92 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.44 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H,  $J = 10.1, 3.5$  Hz), 6.71  
10 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 7.24–7.45 (m, 4H), 7.86 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz).

実施例 14 (2S, 5S) – 5 – ベンジルオキシメチル – 6 – ヒドロキシ –  
2 – (2-メチルプロピル) – 3 – モルホリノン (化合物 14)

参考化合物 64 の代わりに参考化合物 77 を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、無色オイル状の化合物 14 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 0.82–0.89 (m, 6H), 1.41–1.65 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 3.25–3.52 (m, 3H), 4.11 (dd, 1H,  $J = 9.5, 3.5$  Hz), 4.45–4.54 (m, 2H),  
15 5.11 (m, 1H), 7.26–7.39 (m, 5H), 7.82 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz).

実施例 15 (2S, 5S) – 5 – ( (4-ビフェニル) メチル) – 6 – ヒド  
ロキシ – 2 – (2-メチルプロピル) – 3 – モルホリノン (化合物 15)

20 参考化合物 64 の代わりに参考化合物 78 を用いて実施例 1 と同様の操作を行  
い、無色結晶の化合物 15 を得た。

mp 46.7–48.8 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 0.87–0.90 (m, 6H), 1.60 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.81–2.83 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H,  $J = 9.8, 3.5$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 7.27–7.67 (m, 9H), 7.84 (d, 1H,  $J = 3.9$   
25 Hz).

実施例 16 (2S, 5S) – 5 – (4- (ベンゾイルアミノ) ブチル) – 6  
– ヒドロキシ – 2 – (2-メチルプロピル) – 3 – モルホリノン (化合物 16)

参考化合物 64 の代わりに参考化合物 79 を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、無色結晶の化合物 16 を得た。

mp 128.4–129.0 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 0.86 (d, 3H, *J* = 5.8 Hz), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 1.37–1.65 (m, 8H), 1.71–1.84 (m, 1H), 3.06 (m, 1H),  
5 3.26 (m, 2H), 4.07 (dd, 1H, *J* = 9.7, 3.5 Hz), 4.91 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 6.63 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 7.42–7.54 (m, 3H), 7.81–7.84 (m, 2H), 7.88 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 8.40 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz).

#### 試験例 1 μ-カルパインおよびm-カルパイン阻害活性の測定

μ-カルパインおよびm-カルパインの阻害活性は文献 [Anal. Biochem. vol. 208, 387–392 (1993)] に記載された方法に  
10 準じて測定した。すなわち、0.5 mg/mL カゼイン、50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4)、20 mM ジチオスレイトール、0.03 酵素単位 μ-カルパイン (ヒト赤血球由来、Cosmo Bio 社製) または m-カルパイン (ブタ腎臓由来、Cosmo Bio 社製) を含む反応液 200 μL、種々の濃度の被  
15 験薬を含むジメチルスルホキシド溶液 2.5 μL および 20 mM 塩化カルシウム水溶液 50 μL を 96 穴プレートに添加した。30 °C、60 分間反応させた後、反応液 100 μL を別の 96 穴プレートに移し、精製水 50 μL と 50 % クマシーブリリアントブルー溶液 100 μL を加えて室温で 15 分間放置した後、595 nm で吸光度を測定した。被験薬を含まず同様に処理した後測定したものをコントロール値、20 mM 塩化カルシウム水溶液の代わりに 1 mM EDTA を添加したものをブランク値とし、以下の式により阻害率を計算し、50 % 阻害に必要な量 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = \{ 1 - (\text{測定値} - \text{ブランク値}) / (\text{コントロール値} - \text{ブランク値}) \} \times 100$$

#### 25 試験結果 1

その結果を表 1 に示した。



表 2. 本発明化合物の  $\mu$ -カルパインおよび  $m$ -カルパイン阻害活性

	被験薬 (化合物番号)	50%酵素阻害濃度 [IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)]	
		$\mu$ -カルパイン	$m$ -カルパイン
5	1	0.70	0.93
	2	0.51	1.3
	3	0.49	1.2
	4	5.9	10
	5	2.3	2.1
10	6	3.5	5.4
	7	17	19
	8	2.5	1.9
	9	0.68	2.2
	10	0.52	1.2
15	11	0.45	1.4
	12	2.1	3.2
	13	0.93	4.9
	14	0.82	3.5
	15	0.25	0.36
	16	1.1	1.1

20

その結果、本発明化合物には、優れたカルパイン阻害活性が認められた。

#### 試験例 2 キシロース誘発ラット水晶体培養における水晶体白濁防止作用

雄性SD系ラット (5週齢) を屠殺後、基本培養液 [10%ウシ胎仔血清 (FBS、GIBCO社製) を含む無血清イーグル最小必須培地 (MEM、GIBCO社製)] 中で水晶体を摘出した。摘出した水晶体を3群に分け、以下のように培養 (37℃、5%CO<sub>2</sub>) した。

25

(1) ノーマル群は実験期間中を通じ基本培養液で培養した。

(2) コントロール群は30 mMのキシロースを加えた基本培養液で培養した。

(3) 薬物群は30 mMのキシロースと100  $\mu$ Mの化合物1を加えた基本培養液(薬物添加基本培養液)で培養した。

- 5 培養3日後、(2)はキシロースを除いた基本培養液に、(3)はキシロースを除いた薬物添加基本培養液に交換し、さらに11日間培養した。培養終了後、実体顕微鏡下でビデオカメラを用いて水晶体の画像をコンピューターに取り込み、水晶体中央部の混濁度を画像解析により測定した。

#### 試験結果2

- 10 その結果を図1に示した。ノーマル群の水晶体は透明であった。コントロール群の水晶体は中央部が白く混濁した。化合物1を添加した群(薬物群)はその混濁を抑制した。

以上の結果は、本発明の化合物1がキシロース誘発白内障抑制効果があることを示すものである。

#### 試験例3 角膜透過性試験

- 15 ウサギをペントバルビタールを用いて屠殺し、眼球を摘出した。摘出した眼球の角膜輪部より約5 mm強膜側を輪部にそって角膜を切り取り、サイド・バイ・サイド(side-by-side)型の角膜透過実験装置に装着した。ドナーセルおよびレセプターセルには後述の製剤例4の点眼液および下記処方の緩衝液をそれぞれ加えた。この装置を34℃で3時間インキュベートし、経時的にレセプターセルよりサンプリングを行い、透過した化合物1の濃度を高速液体クロマトグラフ法により定量した。

#### (レセプターセル緩衝液の処方)

塩化カルシウム	0.132 g
塩化カリウム	0.4 g
25 硫酸マグネシウム七水和物	0.2 g
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.187 g
塩化ナトリウム	7.87 g

グルコース	1. 0 g
p H	7. 2
滅菌精製水	適量
全量	1 0 0 0 m L

- 5 高速液体クロマトグラフ法による定量結果から、時間に対する累積透過量曲線の直線部分を定常状態とみなし、傾きを透過速度 ( $dQ/dt$ ) として求め、さらに次式によりみかけの透過係数 ( $P$ ) を計算した。

$$P = (dQ/dt) \times (1/\Delta C)$$

$P$  : みかけの透過係数 ( $cm/s$ )

- 10  $\Delta C$  : ドナーセル内の薬物濃度

#### 試験結果 3

化合物 1 のみかけの透過係数 ( $P$ ) は  $1.9 \times 10^{-5} cm/s$  であった。

#### 試験例 4 ラット網膜虚血障害に対する効果

- 雄性 SD 系ラット (体重: 150~200 g, 日本チャールズリバーより購入)
- 15 を使用した。麻酔は、虚血の 15 分前に 50 mg/mL ケタミン注射液と 20 mg/mL キシラジン注射液の等量混合液をラットの大腿部筋肉内に 1.0 mL/kg 体重投与した。虚血はスギタ式クリップミニタイプ (No. 98) を用いて網膜中心動脈を含む視神経を結紮し、55 分間血流遮断を行なった。ノーマル群には、網膜中心動脈の露出のみを行ない、虚血しなかった。虚血再灌流 7 日後に
- 20 組織標本を作成した。組織標本を作成するために、過剰量のペントバルビタール溶液を腹腔内投与して屠殺し、左眼球を摘出した。摘出眼球は 2% パラホルムアルデヒドおよび 2.5% グルタルアルデヒド (0.1 M リン酸緩衝液、pH 7.4) の固定液にて 24 時間固定した。固定後、パラフィン包埋ブロックを作製し、視神経乳頭中央を通る部位で 3  $\mu m$  の厚さで薄切して、ヘマトキシリン-エオジン
- 25 ン (HE) 染色を施した。光学顕微鏡下で、視神経乳頭中央より 1~2 mm における網膜断面 0.25 mm 幅あたりの、網膜の神経節細胞 (ガングリオン細胞) 数を計測した。

コントロール群には、カルボキシセルロースナトリウムを蒸留水に溶かして 0.5% の濃度になるように調製した溶液 (CMC 溶液) を、薬物群には化合物 1 を CMC 溶液に 1.0% になるように懸濁させた溶液を化合物 1 が 100 mg/kg 体重となるよう、それぞれ虚血開始 15 分前および虚血解除直後に経口投与した。

#### 試験結果 4

その結果を図 2 に示した。虚血により、ガングリオン細胞数は正常群の約 1/4 に減少した (コントロール群)。これに対し、化合物 1 の投与 (薬物群) は、虚血によるガングリオン細胞数の減少を有意に抑制した。

10 以上の結果は、本発明の化合物 1 が網膜虚血障害を改善する効果があることを示すものである。

#### 試験例 5 復帰突然変異試験

復帰突然変異試験は、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98 株, TA1537 株, TA100 株, TA1535 株および大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrA 株の計 5 菌株を用いて、プレインキュベーション法 (Maron, D. M. and Ames, B. N. : Mutation Res., 113, 173-215, 1983) により行った [− (S9) Mix]。同時に代謝活性化系 [7 週齢の Sprague Dawley ラットに phenobarbital (解剖 4 日前 0.03 g/kg, 解剖 3, 2, 1 日前 0.06 g/kg) および 5,6-benzoflavone (解剖 2 日前 0.08 g/kg) を腹腔内投与した後、肝を摘出し、ホモジネートを作り 9000×g で遠心分離した上清画分 (S9) Mix] を加えた条件においても同様に試験を行った [+(S9) Mix]。化合物 1 の溶媒および陰性対照として、ジメチルスルホキシドを使用した。

#### 試験結果 5

##### (1) 用量設定試験

25 化合物 1 の TA100 株 [− (S9) Mix] では、最高 131 (15.8 μg/plate) および最低 115 (158 μg/plate) と、いずれの用量においても陰性対照値 (119) の 2 倍未満であった。同様に TA100 株 [+ (S9) Mix] および他の 4 菌株 [−

／＋（S9） Mix〕の復帰変異コロニー数も、いずれの用量においても陰性対照値の2倍未満であった。

## （2）本試験

化合物1のTA100株〔－（S9） Mix〕では、最高147（78.1  $\mu$ g/plate）および最低110（1250  $\mu$ g/plate）と、いずれの用量においても陰性対照値（132）の2倍未満であった。同様にTA100株〔＋（S9） Mix〕および他の4菌株〔－／＋（S9） Mix〕の復帰変異コロニー数も、いずれの用量においても陰性対照値の2倍未満であった。

以上の結果、化合物1は用量設定試験、本試験いずれの用量においても、陰性対照値の2倍を越える復帰変異コロニー数は認められなかったことから、化合物1はネズミチフス菌及び大腸菌の計5菌株で細菌における変異原性は認められないと結論した。

## 製剤例1 錠剤

化合物5	5.0 g
デンプン	12.0 g
乳糖	27.2 g
ステアリン酸マグネシウム	0.4 g

化合物5、乳糖およびデンプンを加えてよく混和し、湿性錠剤調製法に準じて打錠用顆粒とする。ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠し、錠剤400錠とする。錠剤は、必要に応じて、腸溶性コーティング剤（メタアクリル酸コポリマー）でコーティングする。

## 製剤例2 注射剤

化合物1	100 mg
塩化ナトリウム	900 mg
1 N水酸化ナトリウム	適量
注射用蒸留水	全量 100 mL

以上の成分を常法により無菌的に混和して注射剤とする。

## 製剤例 3 点眼剤

	化合物 1	1 0 0 m g
	ホウ酸	7 0 0 m g
	ホウ砂	適量
5	塩化ナトリウム	5 0 0 m g
	エデト酸ナトリウム	0 . 0 5 m g
	塩化ベンザルコニウム	0 . 0 0 0 5 m g
	滅菌精製水	全量 1 0 0 m L

以上の成分を常法により無菌的に混和して点眼剤とする。

## 10 製剤例 4 点眼剤

	化合物 1	5 0 m g
	ポリソルベート 8 0	1 0 0 m g
	リン酸二水素ナトリウム二水和物	1 0 0 m g
	塩化ナトリウム	9 0 0 m g
15	水酸化ナトリウム	適量
	p H	7 . 0
	滅菌精製水	全量 1 0 0 m L

以上の成分を常法により無菌的に混和して点眼剤とした。

20

## 産業上の利用可能性

本発明の一般式 (I) で表される化合物は、優れたカルパイン阻害活性を有しているため、カルパインが関与する種々の疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症、血管新生を伴う疾患などの予防および

25 治療薬として有用である。

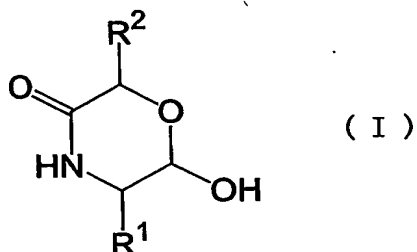
以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば

示された特定の態様には、本発明の新規な教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で色々な修正と変更をなし得ることは可能であるので、そのような修正および変更も、全て後記の特許請求の範囲で定義される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

- 5 本出願は、日本で出願された特願 2002-097186 号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

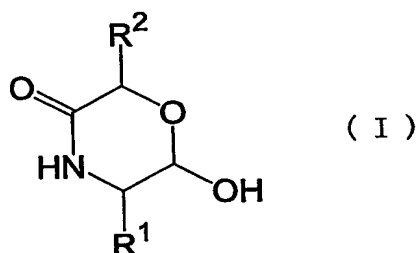
## 1. 一般式 (I)



5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。]

2.  $R^2$ が芳香族炭化水素基で置換された低級アルキル基である請求の範囲1記載の化合物またはその塩。

## 3. 一般式 (I)



10 [式中、 $R^1$ は置換基を有してもよい低級アルキル基、 $R^2$ は低級アルキル基を示す。]

4.  $R^2$ が炭素数3または4の低級アルキル基である請求の範囲3記載の化合物またはその塩。

15 5. 低級アルキル基がイソプロピルまたはイソブチルである請求の範囲4記載の化合物またはその塩。

6.  $R^1$ が置換基を有する低級アルキル基である請求の範囲1～5記載の化合物またはその塩。

7. 低級アルキル基が有する置換基が、置換基を有してもよい芳香族炭化水素基である請求の範囲6記載の化合物またはその塩。



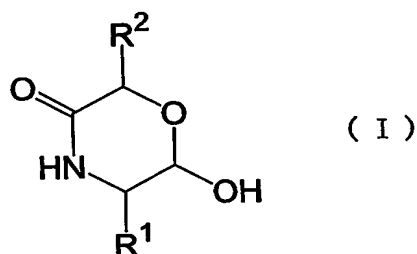
8. 芳香族炭化水素基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、ハロゲン原子およびフェニル基からなる群より選択される基で置換された芳香族炭化水素基である請求の範囲 7 記載の化合物。

9. 芳香族炭化水素基がフェニル基、2-ナフチル基である請求の範囲 7 または

5 8 記載の化合物。

10. (2S, 5S) - 5-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モルホリノン。

11. 一般式 (I)

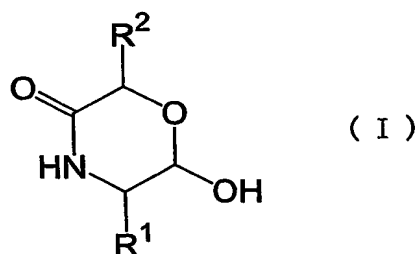


10 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩を含有する医薬。

12. カルパイン阻害剤である請求の範囲 11 記載の医薬。

13. カルパインが関与する疾患の予防または治療剤である請求の範囲 12 記載の医薬。

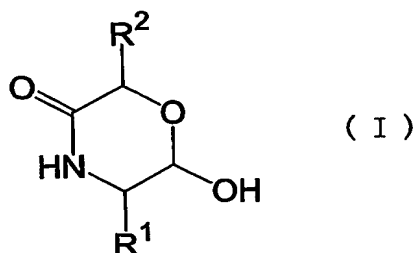
15 14. 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩および製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

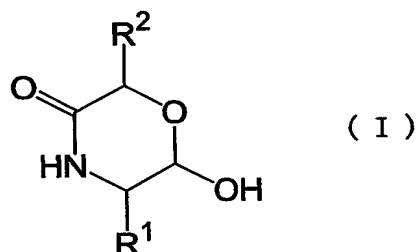
15. カルパイン阻害剤である請求の範囲14記載の医薬組成物。

16. カルパインが関与する疾患を治療する方法であって、治療を必要とする哺乳動物に有効量の一般式(I)



5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。]で表される化合物またはその塩を投与することからなる方法。

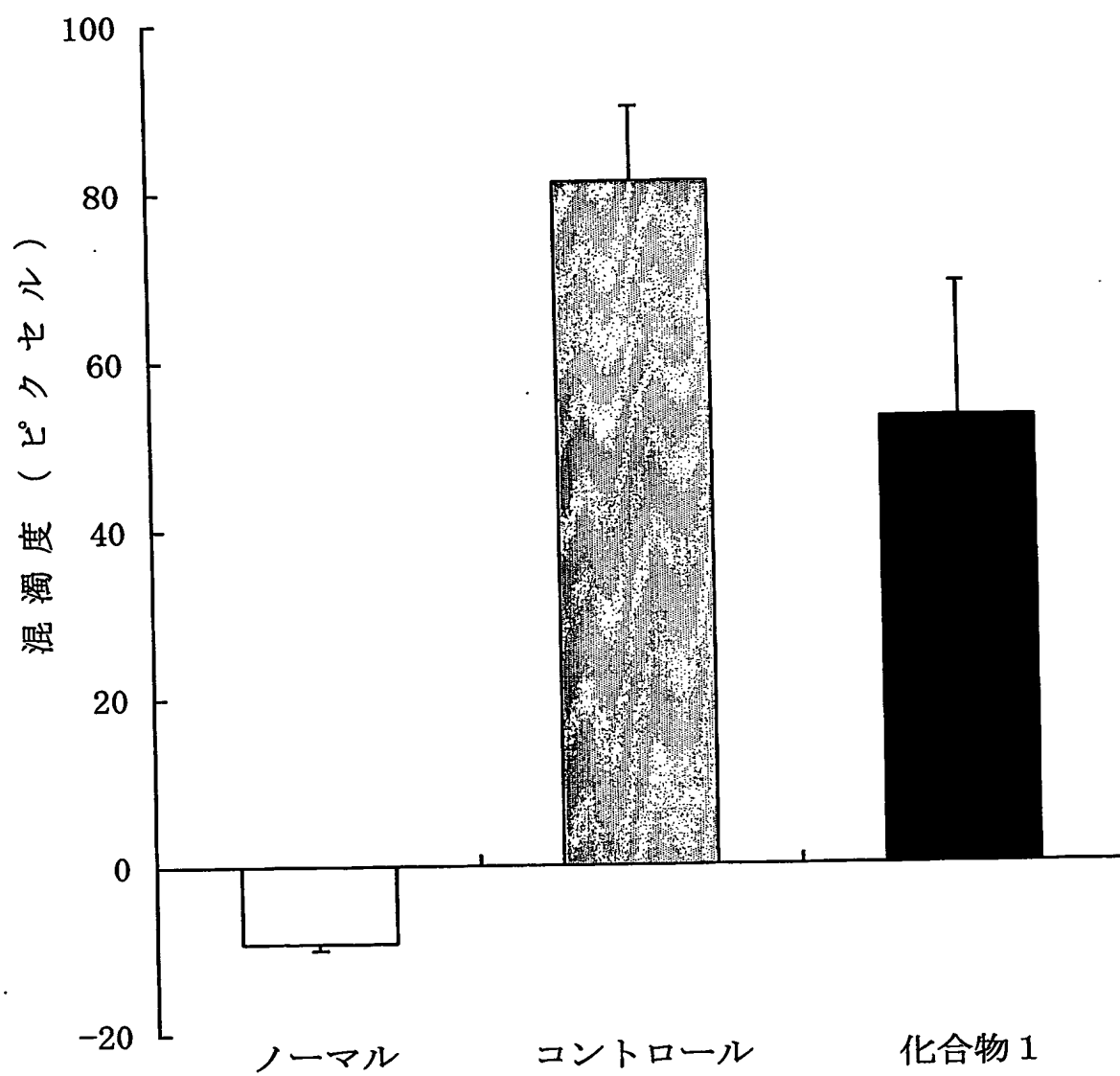
17. カルパイン阻害剤としての一般式(I)



10 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。]で表される化合物またはその塩の使用。

1/2

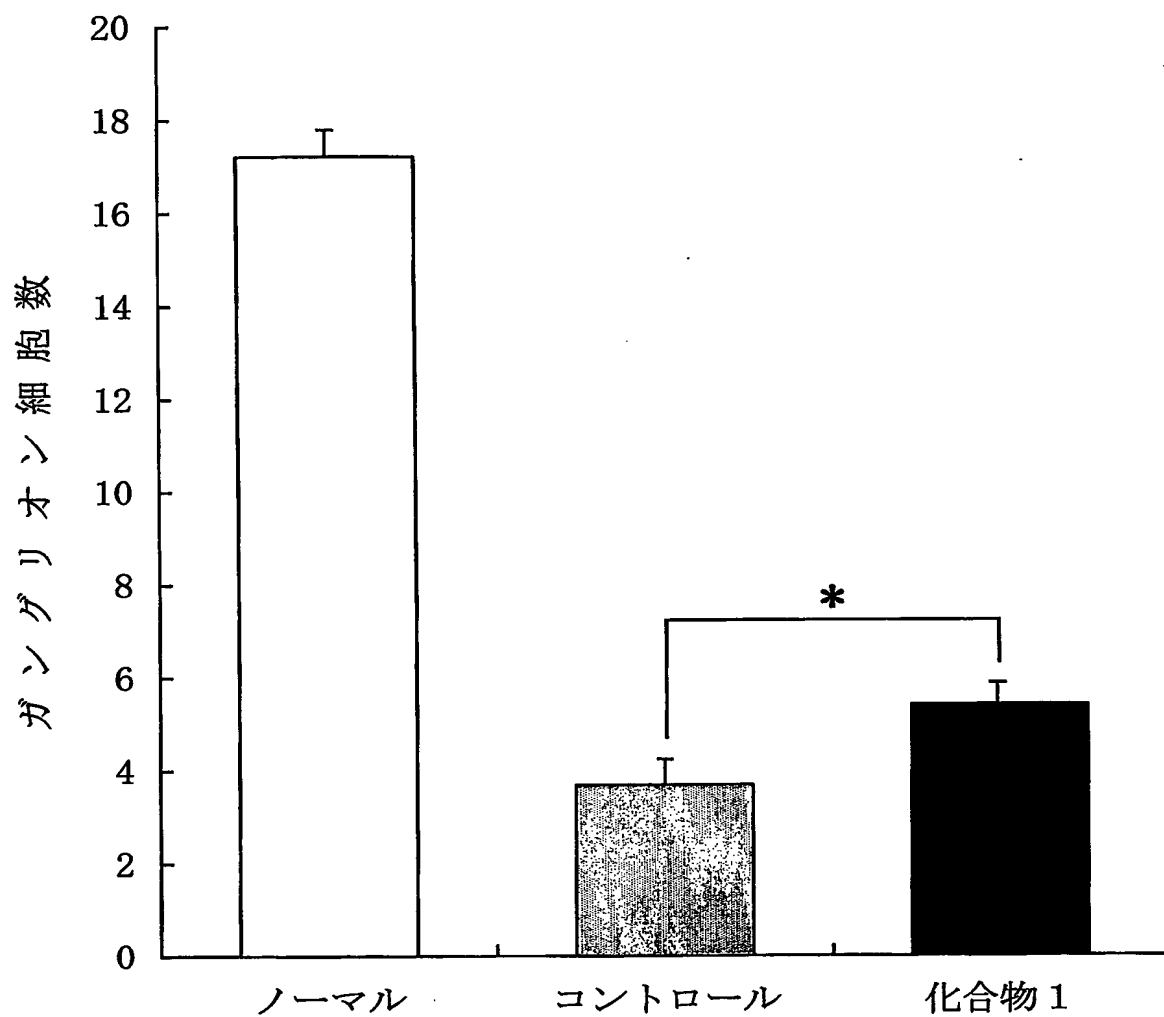
図 1



BEST AVAILABLE COPY

2/2

図 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03910

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D265/32, A61K31/5375, A61P9/00, 9/10, 19/10, 25/00, 25/28, 27/02, 27/06, 27/12, 37/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D265/32, A61K31/5375, A61P9/00, 9/10, 19/10, 25/00, 25/28, 27/02, 27/06, 27/12, 37/02, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6103720 A (BASF AG.), 15 August, 2000 (15.08.00), & JP 2001-506614 A & WO 98/25883 A1 & EP 944582 A1 & AU 9857523 A1 & CN 1245486 A & NZ 335981 A & BR 9713704 A & ZA 9711141 A & NO 9902821 A & KR 2000057495 A & BG 63382 B1	1-15, 17
A	Antonio ARCELLI, et al., Unusual Ammonolysis of a Secondary Amide Assisted by Unsubstituted Vicinal Amide Group, Tetrahedron, 1996, Vol.52, No.11, pages 4141 to 4148	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 June, 2003 (16.06.03)

Date of mailing of the international search report  
01 July, 2003 (01.07.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/03910

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Steven V. LEY, et al., A New Route to Butane-1, 2-deacetals and the Development of Alternative Substitution Patterns to Facilitate Defferential Protection of the Products, Synlett, 2001, No.11, pages 1793 to 1795	1-10
A	Kevin K.W. WANG, et al., Calpain inhibition: an overview of its therapeutic potential, Trends in Pharmacological Sciences, 1994, Vol.15, pages 412 to 419	11-15,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03910

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claim 16 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D265/32, A61K31/5375, A61P9/00, 9/10, 19/10, 25/00, 25/28, 27/02, 27/06, 27/12, 37/02, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D265/32, A61K31/5375, A61P9/00, 9/10, 19/10, 25/00, 25/28, 27/02, 27/06, 27/12, 37/02, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6103720 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2000.08.15 & JP 2001-506614 A & WO 98/25883 A1 & EP 944582 A1 & AU 9857523 A1 & CN 1245486 A & NZ 335981 A & BR 9713704 A & ZA 9711141 A & NO 9902821 A & KR 2000057495 A & BG 63382 B1	1-15, 17
A	Antonio ARCELLI, et al., Unusual Ammonolysis of a Secondary Amide Assisted by Unsubstituted Vicinal Amide Group, Tetrahe- dron, 1996, Vol.52, No.11, p.4141-4148	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.06.03

国際調査報告の発送日

01.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Steven V. LEY, et al., A New Route to Butane-1,2-diacetals and the Development of Alternative Substitution Patterns to Facilitate Differential Protection of the Products, Synlett, 2001, No. 11, p. 1793-1795	1-10
A	Kevin K. W. WANG, et al., Calpain inhibition: an overview of its therapeutic potential, Trends in Pharmacological Sciences, 1994, Vol. 15, p. 412-419	11-15, 17

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲16に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。